

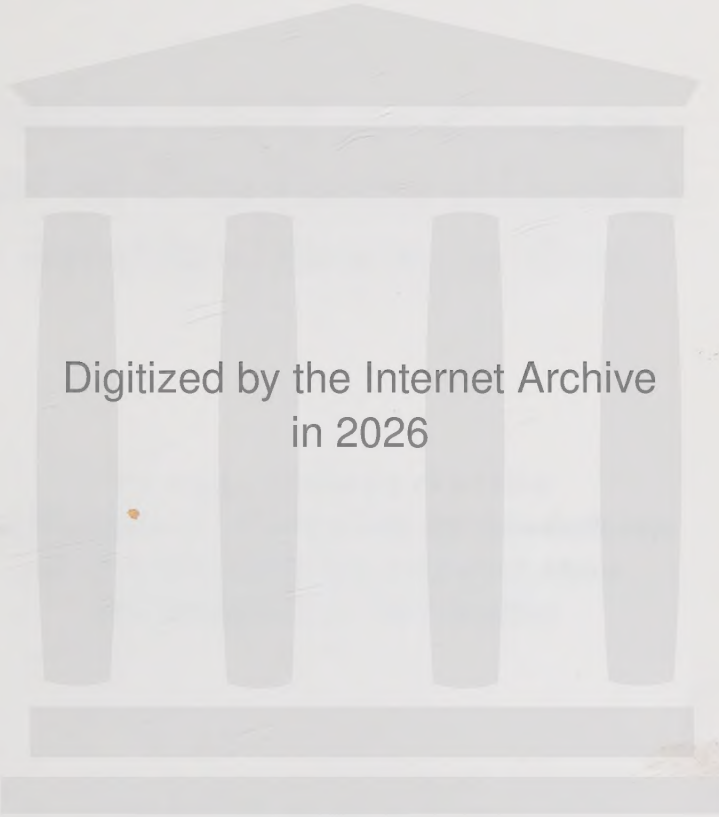
Aus dem Karies-Forschungsinstitut (e.V.)
an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz
(Direktor: Professor Dr. Dr. W. Ketterl)

Die Einwirkung von Fluorgaben auf die Entwicklung und Dentition des dritten Molaren der Ratte

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Zahnheilkunde
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von
Hans-Werner Heinker
aus Bonn

Mainz 1973



Digitized by the Internet Archive
in 2026



Aus dem Karies-Forschungsinstitut (e.V.)
an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz
(Direktor: Professor Dr. Dr. W. Ketterl)

Die Einwirkung von Fluorgaben auf die Entwicklung und Dentition des dritten Molaren der Ratte

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Zahnheilkunde
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von
Hans-Werner Heinker
aus Bonn

Mainz 1973



Fachbereichs-Dekan: Professor Dr. Dr. W. Ketterl

Referent: Professor Dr. Dr. M. Herrmann

Korreferent: Professor Dr. Dr. W. Ketterl

Meinen lieben Eltern in Dankbarkeit gewidmet

Inhaltsverzeichnis

	Seite
<u>Theoretischer Teil</u>	
1. Einleitung	1
2. Die Wirkung der Fluoride auf Knochen und Zähne	3
3. Fluortoxizität	12
4. Zahndurchbruch und Fluoride	21
5. Anatomie und Histologie der Rattenmolaren	32
6. Aussagewert der tierexperimentellen Versuche	36
<u>Experimenteller Teil</u>	
1. Versuchsplanung	39
2. Versuchsverlauf	40
3. Untersuchungsmethode	43
4. Ergebnisse	46
5. Diskussion	56
6. Zusammenfassung	60
Literaturverzeichnis	64

Theoretischer Teil

1. Einleitung

Zahnkariesprophylaxe und Fluoridierung werden heute in einem Atemzug genannt. Der Zusammenhang zwischen Fluor und der Kariesanfälligkeit wurde zunächst empirisch gefunden.

In großangelegten Versuchen wurde statistisch nachgewiesen, daß Fluor die Zahnkaries verringert. Dabei konnte eine Karieshemmung sowohl auf indirektem Wege, also zum Beispiel durch Trinkwasserfluoridierung oder Fluoridtabletten, wie auf direktem Wege, durch Touchierung der Zähne nachgewiesen werden.

Nach den heutigen Erkenntnissen liegt die optimale Dosierung bei 1 mg Fluor/Liter (= 1 ppm, parts per million).

SCHMIDT (55) schreibt 1972:

"Es besteht heute kein Zweifel mehr, daß bei einer Zahnkariesvorbeugung durch Einführung der Trinkwasserfluoridierung (TWF), der immer intensiver um sich greifende Verfall der Milch- und bleibenden Zähne minimal um 50 % eingedämmt werden kann".

Andererseits fehlt es auch nicht an Kritik und Ablehnung der Trinkwasserfluoridierung.

Viele Autoren bezweifeln die statistisch erwiesene große kariesprophylaktische Wirksamkeit und die Unschädlichkeit der Fluoride in den angewendeten Konzentrationen.

ZIEGELBECKER (66) überprüfte z.B. die bekannte Untersuchung von DEAN und Mitarbeitern (19), die 1942 im 21 Städte-Versuch feststellten, daß hohe Fluordosierungen den Schmelz zerstörten, mit geringen Dosen jedoch eine Hemmung der Karies bis 60 % erreicht werden konnte. Diese Versuche gelten auch heute noch mit zu den grundlegenden Beweisen für die kariesreduzierende Wirkung der Fluoride. ZIEGELBECKER setzte den Kariesbefall mathematisch in Beziehung zu Fluorzufuhr und Zeit und kommt dabei zu folgenden Schlüssen:

"Die Fluoridierungsmaßnahmen bewirken eine Eruptionsverzögerung der bleibenden Zähne. Die höher fluorierten Zähne werden von einem bestimmten Zeitpunkt ab rascher kariös als nieder fluorierte Zähne und die bisherige Unbedenklichkeitsschwelle für Fluoride kann nicht weiter aufrechterhalten werden".

In meiner Arbeit sollen die ZIEGELBECKER'schen Angaben experimentell untersucht werden. Im Tierexperiment wird geprüft, ob bei physiologischen NaF Dosen eine Eruptionsverzögerung eintritt.

2. Die Wirkung der Fluoride auf Knochen und Zähne

Die Rolle des Fluors als essentieller Bestandteil unserer Nahrung ist noch umstritten. Während eine Überdosierung von Fluor in Trinkwasser oder Nahrung ganz bestimmte Erscheinungen verursacht, ist es bis jetzt nicht gelungen, offensichtliche Fluormangelkrankheiten zu entdecken.

EVANS und PHILIPPS (26) untersuchten Ratten, die über fünf Generationen fluorarm ernährt wurden. Bei den Tieren nahm der Fluorgehalt stark ab, der Fluorgehalt von Knochen und Zähnen sank auf nahezu null ab. Trotz dieser fluorarmen Diät war keine Veränderung in Struktur, Funktion oder Härte von Knochen und Zähnen erkennbar. Allgemeine Entwicklung, Gesundheit und Wachstum von Knochen und Zähnen waren nicht gestört.

Die Fluoraufnahme durch Nahrungsmittel ist gering, sie beträgt nach HELD (33) für den erwachsenen Menschen 0,25 - 0,40 mg F täglich ohne Wasser. Dabei muß man berücksichtigen, daß die Zusammensetzung der Nahrung stark variiert und die Fluoraufnahme durch das Trinkwasser hinzugerechnet werden muß.

Gegen Schwankungen und relativ hohe Fluoraufnahme schützt sich der Körper selbst durch zwei Hauptabwehrmechanismen. Eine bestimmte Menge des Fluors wird im Urin ausgeschieden, ein anderer Teil wird im Skelett als Fluorapatit abgelagert. Die Fluorkonzentration des Blutes und der Weichgewebe bleibt dadurch ziemlich konstant. Mit Hilfe von radioaktiv markierten Fluoridionen (F^{18}) und der Radiographie gewann man Vor-

stellungen von der Verteilung des Fluors im Organismus und vom Stoffwechsel. Dabei zeigte sich, daß das Fluorion eine große Affinität zum Knochensystem und zur Zahnhartsubstanz hat.

WALLACE und DURBIN (62) fanden keine wesentliche Ablagerung in Weichgeweben außer in der Niere. Die Urinausscheidung und der Niederschlag von F-18 im Skelett waren fast gleich. Die Ausscheidung von Fluor erfolgt fast ausschließlich im Harn, der Darm scheidet nur sehr wenig Fluor aus. Die Aufnahme von F-18 in den Zähnen und Knochen war bei wachsenden Ratten stärker als bei älteren Ratten.

WEIDMANN und WEATHERELL (63) stellten in einer Untersuchung über Aufnahme und Verteilung von Fluor im Knochen fest, daß Fluor mehr in funktionell beanspruchten Regionen (active areas) als in statischen Regionen aufgenommen wird. Die Durchschnittsaufnahme ist bei jungen Knochen größer als bei alten Knochen. Ebenso nahmen die zelligen Knochenbestandteile mehr Fluor auf als die kompakten. Die oberflächlichen Schichten, sowohl endostal wie periostal, nehmen mehr auf als die mittleren Schichten.

ERICSSON (24) stellte ebenfalls in Tierversuchen eine sehr schnelle Aufnahme des Fluors in die Hartgewebe fest. Außer in der Niere wurde keine nennenswerte Fluorretention in den Weichgeweben gefunden. Fluor kann die Plazenta passieren und setzt sich in den mineralisierten Teilen des fötalen Skeletts ab. Knochen nimmt F-18 besonders in den Mineralisationszonen auf. Zähne, die noch nicht durchgebrochen sind, nehmen F-18

in den Außenzonen des Schmelzes auf, noch mehr jedoch in den Innenzonen des mineralisierten Dentins. Durchgebrochene Molaren ausgewachsener Ratten zeigten keine sichtbare F-Aufnahme im Schmelz.

Die Aufnahme von Fluor durch Schmelz und Dentin spielt eine große Rolle in der kariesprophylaktischen Wirkung der Fluoride, die heute von vielen Wissenschaftlern und Institutionen (ORCA, FDI und WHO) anerkannt wird.

Trotz intensiver Forschungsarbeit ist der Mechanismus der prophylaktischen Fluorwirkung noch nicht ganz geklärt. Aus den Untersuchungen über den Wirkungsmechanismus der Fluoride geht hervor, daß hier mehrere Reaktionsmechanismen zusammenspielen. Die verschiedenartigen Einflüsse sind zum Teil vom Entwicklungszustand des Zahnes abhängig. So muß man die Reaktionen in der präeruptiven Phase der Zahnentwicklung von der post-eruptiven Phase und den Reaktionen im ausgereiften Zahn unterscheiden.

Zwei verschiedene Wege sind denkbar:

1. Einfluß des Fluors auf die Mineralanteile und das Gefüge der Zahnhartsubstanz.
2. Einfluß des Fluors auf Wachstum der Bakterien und Aktivität der Enzyme.

ad 1) Die kristallchemischen Veränderungen durch Fluor, die durch elektronenmikroskopische Untersuchungen bestätigt wurden, umfassen:

- a. Ionenaustausch
- b. Mineralisation
- c. Remineralisation

a. Ionenaustausch

Röntgenbeugungsuntersuchungen von CARLSTRÖM (16) zeigten, daß der Ionenradius des Fluorids mit $1,33 \text{ \AA}$ nahezu identisch ist mit demjenigen des Hydroxyl-Ions mit $1,32 \text{ \AA}$.

Beide Ionen sind außerdem negativ geladen. Im Kristallgitter kann das Fluorid-Ion die Stelle von Hydroxylgruppen und CO_3^{--} Ionen einnehmen, ohne daß der strukturelle Aufbau des Gitters verändert wird (isomorphe Substitution).

In der posteruptiven Phase findet ein Austausch von OH-Anionen aus dem Hydroxylapatit und die Umwandlung zum Fluorapatit statt. Je nach den Fluoridkonzentrationen vollzieht sich die Fluoridierung der Schmelzkristalle nach verschiedenen Reaktionen.

Nach KNAPPWOST (38) ist bei Konzentrationen von etwa 1 ppm im Zahnschmelz eine direkte Austauschreaktion mit Hydroxylapatit anzunehmen, die durch folgendes Ionen-gleichgewicht gekennzeichnet ist:



Hydroxylapatit und Fluorapatit bilden dabei eine lückenlose Mischkristallreihe.

Bei höheren Dosierungen (2 - 6 %), wie sie bei Fluor-touschierungen angewendet werden, erfolgt nach NEWSELY (48) die Einwirkung nicht durch direkte Substitution, sondern durch Vermittlung von Kalziumfluorid, welches als Oberflächenschicht am Zahn haftet:



Hier handelt es sich um eine Depotwirkung. Die im Kalziumfluoridbelag gebundenen Fluoridionen werden im Laufe der Zeit frei und die Austauschreaktion mit Hydroxylapatit kann stattfinden.

Durch den teilweisen Austausch der OH-Anionen entsteht Fluor-Hydroxylapatit, welches eine etwas geringere Säurelöslichkeit aufweist.

Diese erhöhte Säureresistenz von Schmelz und Dentin wurde lange Zeit als die wesentliche kariostatische Wirkung des Fluoridions angesehen.

b. Mineralisation

Schon in der präeruptiven Phase können nach NEWSELY (48) Spuren von Fluor (etwa 0,1 bis 1 ppm) die beginnende Mineralisation des Schmelzes entscheidend beeinflussen. Die Apatitkristalle entstehen nämlich durch Umwandlung einer apatitähnlichen aber phosphatreicheren Vorstufe, dem Oktakalziumphosphat ($\text{Ca}_4 \text{H} (\text{PO}_4)_3 \cdot 2 \text{H}_2 \text{O}$).

Präeruptive Fluoridierungsmaßnahmen beschleunigen die Apatitbildung und verhindern bzw. beseitigen strukturelle Hypomineralisationen. Pränatal trägt Fluor durch Ausbildung von Wasserstoffbrücken zwischen Kristallen und Proteinmatrix zur Bildung des Apatitgerüstes bei.

c. Remineralisation

Die Remineralisation hat Bedeutung für den durchgebrochenen Zahn. Im Mundmilieu steht der Schmelz im Lösungsgleichgewicht mit dem Speichel. Um ein Gleichgewicht von Lösung und Remineralisation an der Zahnoberfläche zu erreichen, muß ein Fluoridspiegel in physiologischer Dosierung vorhanden sein.

Nach KNAPPWOST (38) wird der oberflächlich angelöste Apatit ("initiale Ätzdefekte") der Auflockerungszone durch die Remineralisation von der Speichelseite her wieder aufgefüllt. Nach elektronenmikroskopischen Beobachtungen wurden die Schmelzlücken der Auflockerungszone durch Deposition eines feinkristallinen Kristallmaterials von Apatit aufgefüllt.

Strukturell unvollständig mineralisierte Schmelzpartien wurden, wie schon bei der präeruptiven Phase beschrieben, durch die Oktakalziumphosphat/Apatit-Umwandlung optimal verkalkt. Fluor begünstigt diese Umwandlung und steigert die remineralisierende Wirkung des Speichels um das zehnfache.

Zusammenfassend sagt NEWSELY (49) zu diesem Thema: "Mit der Zahnfluoridierung liegt ein prophylaktisches Mittel vor, die gefährdete Zahnschubstanz durch kristallchemische Reaktionen der maximal stabilen Idealstruktur möglichst anzunähern, und zwar einerseits hinsichtlich des Mineralanteils, andererseits hinsichtlich des Gefüges der Mineral- und der organischen Komponenten.

Physiologische Fluoriddosen sind für diesen Struktureffekt notwendig, aber auch hinreichend. Die weiteren Wirkungen des Fluorid-Ions im Zahnmilieu treten gegenüber dem Struktureffekt der Oktakalziumphosphat/Apatit-Verschiebung in die Rolle von Nebenreaktionen".

ad 2) Einfluß des Fluors auf Wachstum der Bakterien und Aktivität der Enzyme.

BIBBY und VAN KESTEREN (10) testeten in vitro den Einfluß von verschiedenen Konzentrationen von NaF auf Wachs-

tum und Säureproduktion von Streptokokken, Milchsäurebakterien und anderen Mikroorganismen der Mundhöhle. Eine Fluorkonzentration von weniger als 1 ppm schränkte die Säureproduktion der Bakterien ein. Konzentrationen von mehr als 250 ppm beeinträchtigten das Wachstum der Bakterien.

BRAMSTEDT und BANDILLA (12) untersuchten die Wirkung von sehr niedrigen Konzentrationen von Aminfluoriden auf die Säureproduktion isolierter Plaquesstreptokokken. Bei 10^{-5} M beobachteten sie eine vollständige Hemmung der Säureproduktion, selbst bei niederen Konzentrationen bis zu 10^{-8} M trat noch eine teilweise Hemmung ein.

BECKER (6) stellte fest, daß innere Fluorapplikation die Keimflora der Mundhöhle verändert. Fluor hemmt das Wachstum der kohlenhydratvergärenden Bakterien und vermindert dadurch die Säurebildung in der Mundhöhle.

Nach DULCE (20) beeinflusst Fluorid auch die Aktivität der Enzyme selbst. Bei Konzentrationen von 10^{-2} M, die jedoch in Körperflüssigkeiten nicht auftreten, hemmt Fluorid Enolase, Phosphatase, Diatase, Protease, Cholinesterase u.a. Die Spaltung von Phosphaten wird durch ein Fermentsystem katalysiert, das von Magnesium positiv, von Schwermetallen negativ beeinflusst wird. Fluorid bildet mit Schwermetallen stabile Komplexe und entfernt sie dadurch aus der Reaktion.

Somit könnte man den Einfluß des Fluorids auf die Milchsäurebildung der Bakterien als Enolasehemmung verstehen. BRAMSTEDT, KRÖNCKE und NAUJOKS (11) fanden bei endogener Zufuhr von Fluoriden eine Beschleunigung des aeroben

Zuckerabbaus im Speichel, im Mittel um rund 35 %. Den Zahnbelägen steht also weniger Substrat für Säurebildung und Polysaccharidesynthese zur Verfügung. Gerade die Substratmenge, die in den Plaques zur Verfügung steht, ist kariogen sehr wirksam, da sie über lange Zeit Kontakt mit der Zahnoberfläche hat.

Die unter 2 beschriebenen Reaktionen sind allerdings noch unübersichtlich. Fluor wird hier nur in höheren Dosen wirksam, die F-Konzentration im Speichel reicht dazu nicht aus. Durch Austausch des hohen Schmelzfluors mit der angrenzenden Plaques-Schicht könnte sich jedoch eine ausreichend hohe Fluordosis in den Plaques anreichern.

Zeitpunkt der Verabreichung:

Die Anreicherung der oberflächlichen Schmelzschichten über einen Wert von 1000 ppm (= 1 %) Fluor ist eine wichtige Bedingung für die kariostatische Wirkung der Fluoride. Sie sollte über das ganze Leben erhalten bleiben.

MÜHLEMANN und MARTHALER (46) unterscheiden drei Phasen der Zahnentwicklung, in denen eine Fluoranreicherung im Schmelz möglich ist.

Die erste Phase reicht von der Bildung der organischen Matrix bis zur Mineralisation. Der Fluorgehalt des Schmelzes wird wenig vom Angebot an Fluoriden beeinflusst und erreicht keinen hohen Wert.

ERICSSON und Mitarbeiter (25) stellten mit radioaktivem F-18 fest, daß der sich bildende Rattenschmelz sehr wenig Fluor aufnimmt, im Gegensatz zu Dentin und Knochen.

Wenn dem Organismus zu viel Fluorid zugeführt wird, entsteht gefleckter Schmelz als Zeichen einer Fluorose.

Die zweite Phase reicht von der Einstellung der Ameloblastentätigkeit bis zum Zahndurchbruch. In dieser Phase erfolgt die Fluoridanreicherung über die Interstitialflüssigkeit vom Perikoronarraum aus.

In der dritten Phase, der posteruptiven Reifungsphase, erfolgt die Fluorideinlagerung vom Mundmilieu her.

Um ein Absinken der Konzentration im Schmelz und damit eine Minderung der Resistenz zu vermeiden, erscheint die Fluorzufuhr in optimaler Dosierung während des gesamten Lebens sinnvoll.

3. Fluortoxizität

Schon Paracelsus vermittelte uns die Erkenntnis, daß erst die steigende Dosis ein Ding zum Gift macht.

Beim Fluor ist die therapeutische Breite gering.

In der Wissenschaft ist man sich einig, daß hohe Fluordosen zu Stoffwechselstörungen führen.

Die Meinungen gehen jedoch auseinander, wenn die Grenze zwischen physiologischer und toxischer Dosis gezogen wird. Zwei Schwierigkeiten spielen dabei eine große Rolle: Es ist sehr schwierig, eine exakte Fluorbilanz für den menschlichen Organismus zu erstellen. Bei der Wirkung der Fluoride ist nicht die Summe des aufgenommenen Fluors wichtig, sondern die wirklich vom Organismus resorbierte Menge.

Viele Faktoren beeinflussen die Resorption, u.a. Dosis, Dauer der Einnahme, Löslichkeit der Fluoride, Härtegrad des Wassers, Zusammensetzung der Nahrung sowie Alter und Konstitution des Menschen. Während die Wirkung überhöhter Fluordosen auf Knochen und Zahnhartsubstanz sichtbare Zeichen hinterläßt, konnte man nach sorgfältigen Nachprüfungen bei bestimmten Erkrankungen Fluor als Ursache ausschließen.

Auf dem Symposium über Kariesprophylaxe durch Fluoride, veranstaltet vom Bundesministerium für Gesundheitswesen in Bad Godesberg im Jahre 1969 (FICHTNER (28)), wurde festgestellt, daß bei der kariesprophylaktischen Dosis von 0,8 - 1 ppm F^- keine gesundheitlichen Schäden auftreten. Diese betreffen: Mongolismus, Allergien, Nieren-

schädigungen, Einflüsse auf den Ablauf enzymatischer Reaktionen, auf Wachstum von Zellen und bestehender Tumore.

Die Amerikanische Akademie für Allergie (4) kommt nach einer Studie aller bekanntgewordenen allergischen Reaktionen, die durch Fluorid verursacht sein sollen, zu folgendem Urteil: "Es besteht keinerlei Beweis dafür, daß Fluoride im Trinkwasser von Gemeinden allergische Reaktionen verursachen".

Bei der großen Affinität des Fluoridions zu Knochen und Zähnen verwundert es nicht, daß an diesen Geweben die ersten Anzeichen einer Fluorose auftreten.

Chronische Fluorintoxikation des sich bildenden Zahnes führt zu örtlich umschriebenen Hypoplasien, bekannt als "gefleckter Schmelz" oder "mottled enamel". Dabei handelt es sich um kleine weiße Flecken, bei stärkerer Fluorose um gelbliche bis braune Flecken, die unregelmäßig auf der Zahnoberfläche verstreut sind. In schwersten Fällen kommt es zu Deformierungen des Zahnes, die Flecken sind größer und haben eine dunkelbraune bis schwarze Farbe. "Mottled enamel" tritt fast ausschließlich bei den bleibenden Zähnen auf, wenn während der Zahnbildung höher fluoridiertes Wasser konsumiert wird. Die Konzentration, bei der gefleckter Schmelz frühestens erkennbar wird, scheint zu schwanken; Ernährungsfaktoren und Umweltbedingungen sind von Bedeutung.

DE EDS (21) gibt an, daß bei Überschreitung des Schwellenwertes erkennbare Zeichen einer Fluorose hervortreten. Er zieht die Grenze bei ein oder mehr ppm Fluorid im Trinkwasser.

Dagegen kommen HODGE und ROCHESTER (37) zu der Erkenntnis, daß Schmelz-Hypoplasien vermehrt erst bei einem Trinkwassergehalt von 2 - 5 ppm oder noch höherer Dosierung auftreten. Schmelz-Hypoplasien sind sehr gering, wenn das Trinkwasser 1 ppm Fluorid enthält.

Im Knochen führt die chronische Zufuhr relativ hoher Fluordosen zu einer verstärkten Mineraleinlagerung und schließlich zur Osteosklerose.

Wie Versuche an Ratten zeigten, reagieren die schmelzbildenden Ameloblasten besonders empfindlich auf geringe Erhöhungen des Fluoridspiegels. FLEMMING (29) untersuchte den Einfluß von Fluor auf die Ameloblasten des Rattenschneidezahnes. Die Tiere erhielten durch intraperitoneale Injektionen täglich $150 \mu\text{g Ca F}_2$ ($3/20 \text{ cm}^3$ einer Lösung von 1000 ppm).

Im Vergleich zur Kontrolle konnte kein Gewichtsunterschied festgestellt werden. Rein äußerlich zeigte sich keine auffallende Veränderung der Schneidezähne. Mikroskopisch jedoch war das Bild von Schmelz und Dentin verändert. Je nach Anzahl der erhaltenen Injektionen traten verschiedene Erscheinungen auf:

Nach 10 Injektionen waren die Zellwände der Ameloblasten merklich dicker, nach 20 Injektionen waren die Kerne verlängert, es entstand eine Anzahl von Vakuolen und die normale Anordnung der Ameloblasten war auseinandergerissen. Bei mehr Injektionen verloren Ameloblasten und Odontoblasten oft ihr Cytoplasma, wobei nur Zellwände und der zerrissene Kern zurückblieben. Die Pigmentation des Schneidezahnes war verändert. Die Fähigkeit der Ameloblasten und Odontoblasten, eine Matrix für

die Verkalkung zu schaffen, war somit stark beeinträchtigt.

Andere Autoren fanden keine oder sehr geringe Veränderungen.

WUTHIER und PHILLIPS (64) fütterten Ratten mit niedrigen Fluordosen (1,2 , 3,2 ppm im Trinkwasser und 1,2 , 3,2 und 7,2 ppm in der Nahrung) über längere Zeit. Diese Fluorkonzentrationen veränderten die Zähne der Ratten nicht. Wachstum, Gewicht der ausgewachsenen Tiere, Fortpflanzung, Stillen und Gesundheit waren normal und wurden von diesen Fluoridkonzentrationen nicht beeinflusst.

SAVCHUCK und ARMSTRONG (54), die den Metabolismus des Fluors im Rattenskelett untersuchten, gaben den Ratten 20 ppm im Trinkwasser. Sie beobachteten nur eine Veränderung in der Pigmentation der Schneidezähne.

Der wachsende Zahn, besonders der sich entwickelnde Schmelz und die Adamantoblasten, antworten also sehr empfindlich auf Fluoride. SCHMIDT (56) faßt die Wirkungen auf ein Überangebot an Fluor während der Zahnbildung zusammen:

- a. Schädigung des Schmelzepithels
- b. Schädigung der Ameloblasten (Amelogenese)
- c. Schädigung der Odontoblasten, Körnelung des Dentins
- d. Pulpennekrose
- e. Erhöhte Ca-Ausfällung von der Remineralisation bis zur Demineralisation
- f. Hemmung der Enzyme

Zahlreiche Tierversuche bestätigen diese Folgen einer

Fluorintoxikation. HERRMANN und ROZEIK (35) untersuchten Albinoratten, die 500 und 1000 ppm NaF in der Nahrung über eine Versuchsdauer von 117 und 365 Tage erhielten. Die Ergebnisse des Versuchs zeigen, daß hohe Fluordosen zur Verzögerung der Dentition führten, zur Minderung der Härte des Zahnes, zur Verringerung des Phosphorgehaltes des Zahnes, zur Reduzierung des Aschegehaltes der Knochen, zur Hyperämie und verbreiterten Prädentinzone in der Pulpa, zur Hemmung des Wachstums des Nagezahnes und zur Störung in der Knochenbruchheilung. Wenn auch solche hohen Dosen beim Menschen keine Anwendung finden und in diesen Versuchen die Grenzkonzentration für Ratten bewußt überschritten wurde, scheint den Autoren eine individuelle Fluormedikation in Tablettenform ein geringeres Risiko in sich zu bergen.

In einer Studie über den Effekt von Fluor auf den Kalzium- und Phosphormetabolismus in Ratten fanden LANTZ und SMITH (42) eine Wachstumsverzögerung sowie eine Verzögerung der Verkalkung an jungen Ratten. Die Tiere erhielten ebenfalls NaF in Höhe von 500 und 1000 ppm.

Schon 1935 zeigten SCHOUR und SMITH (59) Veränderungen in den Ameloblasten nach einer intraperitonealen Injektion von $0,3 \text{ cm}^3$ 2,5 %igen Natriumfluorids. Wenige Stunden nach der Injektion zeigt das Cytoplasma eine ungewöhnliche Struktur und es kommt zur Bildung von Vakuolen innerhalb der Ameloblasten. Diese Reaktion könnte andeuten, daß Fluor direkt auf die schmelzbildenden Zellen einwirkt und nicht über Veränderungen im Kalzium und Phosphorspiegel des Blutes oder durch Störung der Epithelkörperchen. Wenn man die Gewebe nach 24 Stunden

untersucht, so zeigen Schmelz wie Dentin je einen hellen (gestörten) und einen dunklen (erholten) Zuwachsstreifen für jede Injektion. Die hellen Streifen zeigen die direkte Antwort auf eine Injektion und sind in Aufbau und Verkalkung unvollkommen. Die dunklen Streifen entsprechen der Erholung, sie sind normal im Aufbau, normal oder übermäßig verkalkt.

Um diese tierexperimentellen Befunde richtig zu deuten, muß man beachten, daß die hier verwendeten F-Dosen bis zu 5 mal höher liegen als die Grenzkonzentration für die Ratte. Nach LANG (41) beträgt bei Ratten die toxische Grenzkonzentration für die Fluoraufnahme 0,011 - 0,019 für NaF in % der Futtertrockensubstanz (110 - 190 ppm).

Neuere Untersuchungen zeigen, daß Gewebe und Organe bedeutend mehr Fluor ohne schädliche Nebenwirkungen tolerieren, als man bisher annahm. Die Konzentration, die bei oraler Aufnahme von fluoridiertem Trinkwasser erreicht würde, wird dabei um ein vielfaches überschritten.

In den Studien wurde untersucht, welche Wirkungen eine Fluoridtherapie auf Prozesse des Knochenschwundes hat, besonders auf Osteoporose, Morbus Paget und auf multiple Myelome. So gaben BERNSTEIN und Mitarbeiter (7) Patienten, die an Morbus Paget und verschiedenen Formen der Osteoporose litten, 50 - 200 mg NaF täglich über einen längeren Zeitraum. Bei allen Patienten führte die Zufuhr von Fluorid zu einem merklichen Rückgang der Schmerzen. Biochemische Analysen und gleichzeitig durchgeführte Untersuchungen mit Kalzium 47 zeigten, daß Fluorid die Retention von Kalzium einleitet. BERNSTEIN

schloß daraus, daß Fluor ein wichtiger "Knochen-nährstoff" (bone nutrient) bei unnatürlich hoher Resorption oder mangelhafter Knochenmineralisation sein könnte.

In späteren Untersuchungen stellte er fest, daß nach hohen Fluoridgaben der Kalziumgehalt des Serums leicht verringert war. Die Senkung des Kalziumspiegels hielt sich noch in normalen Grenzen, Phosphat- und Kalziumbilanz waren leicht positiv. Die Ausscheidung von Kalzium im Urin war gegenüber dem Wert vor der Behandlung um ein Viertel verringert. Obwohl die Patienten Dosierungen von 40 - 75 mg F^- pro Tag bekamen, wurden die Funktionen des Nervensystems, des Herzens, der Nieren, des Magendarmtraktes und der Leber nicht durch die Folgen einer Fluorintoxikation gestört (BERNSTEIN (8)).

Knochenbiopsien vom Beckenkamm zeigten nach einem Jahr dieser massiven Therapie eine weitaus bessere Struktur als vor der Behandlung. Diese, im Vergleich zu gebräuchlichen Dosierungen für Prophylaxe und Therapie relativ hohen Dosierungen, zeigen metabolisch und biochemisch kaum nachteilige Wirkungen des Fluors.

Bei aller Vorsicht, mit der man diese Beobachtungen aufnehmen muß, tut sich hier ein weites Feld für weitere Forschung auf. Man müßte z.B. feststellen, welchen Höchstwert Zellen, Gewebe und Organe ohne Schäden für den Organismus aufnehmen können. In weiteren klinischen Untersuchungen müßte geklärt werden, ob hohe Fluordosierungen heilende Wirkung auf Hartgewebskrankungen haben und welche therapeutischen Dosierungen zum Schutz des ausgewachsenen Skeletts sinnvoll erscheinen.

Bemerkenswert ist, daß der Fluorspiegel im Blutplasma trotz sehr hoher Fluoraufnahme nicht übermäßig erhöht ist:

ARMSTRONG (5) untersuchte die Fluorkonzentration im Plasma von Patienten, die wegen Knochenerkrankungen 50 - 100 mg Fluorid pro Tag, bis zu 34 Wochen lang, erhielten. Dabei war die höchste Fluorkonzentration im Plasma weniger als 2 ppm zwei Wochen nach Behandlungsbeginn. Nach Fortsetzung der Behandlung bis zu fast einem Jahr fiel der Fluoridgehalt des Plasmas auf weniger als 0,5 ppm. Der Fluoridgehalt erhöhte sich also nur um das Vier- bis Fünffache, obwohl die Fluoraufnahme fünfzig- bis hundertmal erhöht war. Selbst bei extrem hohen oralen Fluoraufnahmen scheiden die Nieren schnell mehr als die Hälfte des aufgenommenen Fluors aus, ein kleinerer Teil wird vom Knochen aufgenommen.

Andererseits gibt es eine Anzahl von Befunden aus endemischen Gebieten, in denen der hohe Fluoridgehalt des Trinkwassers zu toxischen Erscheinungen an Zähnen und am Skelettsystem, in fortgeschrittener und lähmender Fluorose ("crippling fluorsis") sekundär zu Schäden des Nervensystems geführt hat. Experimentell kann man durch hohe Fluoridkonzentration Schäden an Schilddrüse und Niere hervorrufen, jedoch fehlen Berichte über Funktionsstörungen dieser Organe aus endemischen Gebieten.

JOLLY (9) faßt die Veränderungen des Skeletts, die in endemischen Fluorgebieten auftreten, zusammen: die Fluoride werden besonders im Achsenskelett abgelagert. Charakteristisch sind osteosklerotische Veränderungen mit

ausgeprägter Osteophytenbildung. Histopathologisch kann man Störungen im Havers'schen System feststellen. Die chemische Zusammensetzung der Knochen wird ebenfalls verändert, in der Knochenasche nimmt der Fluoridgehalt merklich zu. Im fortgeschrittenen Zustand werden die Skelettveränderungen von Affektionen des Rückenmarks und der Nervenwurzeln (Radiculomyelopathie) in den Hintergrund gedrängt, hervorgerufen durch Verengungen der Foramina intervertebralia und des Wirbelkanals.

Die Gefahr, daß durch fluoridiertes Trinkwasser ähnliche Skelettschäden hervorgerufen werden wie durch die jahrzehntelange Zufuhr hoher Fluordosen, ist relativ gering.

Immerhin ist eine Schädigung nicht auszuschließen, wenn es durch Trinkwasserfluoridierung, fluoridierte Nahrungsmittel, Zunahme des Fluorgehaltes in industriellen Ballungsgebieten, durch Medikamente und durch Verunreinigung der Luft zu einer Kumulation des Fluors im Organismus kommt.

Der Toxikologe HENSCHLER (34) kommt nach Erwägung von experimentellen und klinischen Feststellungen zu folgendem Schluß: " Es gibt nach dem derzeitigen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis kein toxikologisch begründbares Argument gegen die gesundheitliche Unbedenklichkeit der Anreicherung des Trinkwassers auf 1 ppm Fluorid".

Er räumt jedoch ein, daß die Mechanismen, die im Körper die Fluorbilanz steuern, nicht ganz geklärt sind. Weiter sollten Arzneimittel, die in Auf- und Abbau der Knochensubstanz eingreifen oder den Elektrolythaushalt verändern, in ihrer Wirkung auf die Fluorbilanz untersucht werden.

4. Zahndurchbruch und Flucride

Unter Zahndurchbruch versteht man den Prozeß, bei dem der heranwachsende Zahn seine Okklusionsstellung einnimmt. Dazu verläßt der Zahn seinen Platz innerhalb des Knochens und wandert zu seinem endgültigen Platz in der Mundhöhle. So einfach dieser Vorgang auf den ersten Blick erscheint, so wenig sind die Mechanismen, die den Zahndurchbruch bestimmen, erforscht.

NOYES (50) unterscheidet aktive und passive Veränderungen, die getrennt oder zusammen ablaufen können und die beide für den Zahndurchbruch notwendig sind. Aktiv verändert der Zahn seine Stellung in bezug auf die knöcherne Höhle durch Wachstum, passiv wird die Lage der knöchernen Höhle durch das Wachstum der Kiefer verändert.

Auch GOTTLIEB und ORBAN (31) unterscheiden aktive und passive Momente beim Zahndurchbruch. Die Bewegung des Zahnes gegen die Okklusionsebene ist der aktive Zahndurchbruch. Durch Retraktion des Epithelansatzes wird die klinische Krone ständig größer. Dies bezeichnen die Autoren als den passiven Durchbruch. Während der aktive Durchbruch durch die Artikulation weitgehend gebremst wird, sind Retraktion des Epithelansatzes und später der Abbau des knöchernen Halteapparates Zeichen für den ständigen passiven Durchbruch. Der Zahn befindet sich in einem "kontinuierlichen Durchbruch", der erst zum Abschluß kommt, wenn der Zahn ausfällt.

Zeitpunkt und Geschwindigkeit des Zahndurchbruches werden von verschiedenen Faktoren bestimmt. Dabei spielen nach GOTTLIEB und ORBAN (31) Vererbung, Rasse, Er-

nährung und schließlich das endokrine System eine Rolle.

Bei der Eruption sind nicht nur Wurzelwachstum und Anbauvorgänge am Fundus der Alveole entscheidend. Nach ADLER (1) könnten die präeruptiven Bewegungen der Zahnkeime im Kiefer die Folge der differenten Wachstumsgeschwindigkeit an verschiedenen Stellen der Knochenkrypta sein. Möglich ist ebenfalls ein stärkeres Wachstum des Bindegewebes auf einer Seite des Zahnfollikels. Für den Durchbruch scheint das Bindegewebswachstum im Follikel ausschlaggebend zu sein.

"Um die Eruption zustande zu bringen, müssen alle diese Vorgänge und Wachstumsprozesse ablaufen. Das primum movens dürfte das Bindegewebswachstum sein" (ADLER (1)).

Durch klinische Beobachtungen bei bestimmten Erkrankungen und durch Tierexperimente kann man den Einfluß des endokrinen Systems auf den Zahndurchbruch feststellen. Danach sind besonders Hypophyse, Thyroidea und Parathyroidea an der Zahneruption beteiligt.

Im endokrinen System, wo Enzyme und die Synthese von Hormonen eng verbunden sind, muß der Einfluß von kleinen Mengen chemisch aktiver Stoffe deutliche klinische Folgen zeigen. Daher hat man versucht, Fluorid und die Chemie der Hormone sowie denkbare Störungen von endokrinen Funktionen genauer zu untersuchen.

Die Hypophyse, wichtige Zwischenstation im vegetativen System und Dirigent der Hormone, kann besonders durch zwei Hormone des Hypophysenvorderlappens Einfluß auf Wachstum und auch auf den Zahndurchbruch nehmen.

Das thyreotrope Hormon stimuliert die Schilddrüse und damit Basalstoffwechsel und Grundumsatz. Durch das Somatotropin wird das Körperwachstum gesteuert, bei Unterfunktion entsteht Zwergwuchs, bei Überfunktion Riesenwuchs beim Jugendlichen und Akromegalie beim Erwachsenen.

Nach NOYES, SCHOUR, NOYES (50) besteht eine enge Beziehung zwischen dem allgemeinen Wachstumsprozeß des Körpers und dem Zahndurchbruch. Die Erfahrung zeigt, daß z.B. bei Fluorose und Rachitis das stark verlangsamte Wachstum mit einem verspäteten Zahndurchbruch verbunden ist. Die Entfernung der Hypophyse bei Ratten führt zu einer ständigen Verlangsamung und schließlich zu einem Stop des Durchbruchs. Da das appositionelle Wachstum ungleich weniger beeinflusst wird, vermuten die Autoren, daß der Zahndurchbruch mehr als ein einfacher Wachstumsprozeß ist. - Klinische Befunde zeigen ebenfalls eine Verzögerung der Eruption bei Unterfunktion der Hypophyse.

SCHOUR und VAN DYKE (60) beobachteten bei der Ratte eine verminderte Blutversorgung von Gingiva, Wurzelhaut und Pulpa nach Hypophysektomie. Ihrer Meinung nach ist es möglich, daß hier die Ursache liegt für die Störung des Entwicklungsprozesses, besonders der Verzögerung des Durchbruchs.

Bei der F-Wirkung auf die Hypophyse sind Dosis und Dauer der Einwirkung entscheidend für die Folgen.

SCHMIDT (57) faßt die Untersuchungsergebnisse wie folgt zusammen:

1. "Bei kleinsten (physiologischen) F-Gaben wird die Arbeitsfähigkeit der Hypophyse angeregt. Sie gibt diesen Impuls im Sinne einer Leistungssteigerung an Nebennierenmark- und -rinde, Schilddrüse, Epithelkörperchen weiter, so daß eine Knochenverdichtung anläuft und eine Förderung aller Lebens- und Wachstumsprozesse erreicht wird".
2. Kleine Fluorgaben steigern ebenfalls die Lebens- und Wachstumsvorgänge. Durch die Anregung des Thymus könnte ein vorzeitiger Zahndurchbruch erklärt werden.
3. Bei größeren F-Gaben findet eine Entkalkung, ein Knochenabbau statt, der zur Kachexie führen kann.

In diesem Falle wirkt Fluorid auch direkt auf die anderen inkretorischen Drüsen ein.

Bei der Wirkung des Fluors auf die Hypophyse spielen Klima, Ernährung, Alter, Krankheit und die Bereitschaft zur Aufnahme eine ebenso wichtige Rolle wie die Größe der Fluoridpartikel, die Löslichkeit und die Schnelligkeit der Ausscheidung.

Die S c h i l d d r ü s e regelt mit ihrem jodhaltigen Hormon, dem Thyroxin, Basalstoffwechsel und Grundumsatz.

Bei Hyperthyreose haben wir das Bild des Morbus Basedow. Hypothyreose zeigt angeboren das Bild des Kretinismus, beim Erwachsenen kommt es zum Myxödem. Verbunden mit diesen Störungen des Wachstumsprozesses kommt es ebenfalls zur Veränderung der Dentition. Unterfunktion der Schilddrüse führt zu einer Verzögerung, Überfunktion zu einem vorzeitigen Zahndurchbruch.

Während die Hypophyse die elementaren Wachstumsprozesse steuert, bewirkt das Schilddrüsenhormon eine Differenzierung und Reifung. DEMOLE (9) stellt nach eingehender Prüfung der Veröffentlichungen über Fluoride und Schilddrüse fest, daß eine spezifische Toxizität des Fluorids in bezug auf die Schilddrüse nicht besteht.

Diese Behauptung begründet er wie folgt:

1. Fluorid wird nicht in der Schilddrüse gespeichert.
2. Fluorid beeinflußt nicht die Jodaufnahme des Schilddrüsengewebes.
3. In Gegenden mit fluoridiertem Wasser - natürlich oder künstlich - gibt es keine größere Anzahl pathologischer Veränderungen der Schilddrüse.
4. Die Gabe von Fluorid hat keinen Einfluß auf die prophylaktische Wirkung von Jod auf endemischen Kropf.
5. Die günstige Wirkung von Jod in geeigneter Dosierung auf Versuchstiere wird durch die Gabe von Fluorid nicht gehemmt, selbst bei sehr hoher Fluoriddosierung.

Die Epithelkörperchen produzieren das Parathormon und regulieren dadurch den Kalzium- und Phosphatgehalt der Gewebe und des Blutes. Bei Unterfunktion kommt es zum Absinken des Kalziumspiegels im Blut und zu tetanischen Krämpfen durch Veränderung des Ionenmilieus in Nerv und Muskel. Überfunktion führt zur Hypercalcämie und zum Morbus Recklinghausen. Durch die Wirkung des Parathormons auf den Knochenstoffwechsel (Aktivierung der Osteoclasten) und die Rückresorption von Phosphat in der Niere wird besonders die Verkalkung der Zähne beeinflußt.

ERDHEIM (23) stellte in seinen klassischen Versuchen fest, daß die Epithelkörperchen die Bildung der Hartgewebe inkretorisch regulieren. Adamantoblasten und Odontoblasten haben einen hohen Phosphat- und Kalziumgehalt. Das Parathormon greift in den Fermentapparat dieser Zellen ein und bei Senkung oder Erhöhung des Blutkalziumspiegels treten Störungen in der Mineralisation ein. Die Frage, ob Fluoride den Kalziummetabolismus stören, ist noch nicht endgültig geklärt.

Schwache F-Dosen sollen nach SCHMIDT (57) zu einer Steigerung, starke F-Dosen zu einer Hemmung der Tätigkeit der Epithelkörperchen führen.

Die Nebennierenrinde mit ihrem Einfluß auf den Mineralstoffwechsel und die Wirkung des Thymus auf Wachstum und Verknöcherung seien nur kurz erwähnt. Die Untersuchungen über mögliche Fluorideinflüsse sind ebenfalls noch nicht abgeschlossen.

Für eine gesunde Zahnentwicklung sind, genau wie beim Knochenwachstum, die Mineralstoffe Ca, P, Mg, F und die Vitamine C und D notwendig.

Zahndurchbruch und Fluoride (klinische Befunde)

Das Thema Zahndurchbruch und Fluoride hat zu zahlreichen klinischen Untersuchungen geführt. SHORT (58) stellte bei 12- bis 14-jährigen Kindern, die in einer Gegend mit fluoridiertem Trinkwasser lebten, weniger durchgebrochene bleibende Zähne fest als in fluorarmen Gegenden. Der verzögerte Zahndurchbruch war statistisch signifikant bei einem Fluoridgehalt von 2,6 ppm im Trinkwasser. Bei einem niedrigeren Fluoridgehalt des Trink-

wassers (1,2 - 1,9 ppm), der kariesprophylaktisch einen hohen Schutz gewährte, stellte er keine bedeutenden Unterschiede fest.

In einem Großversuch in Newburgh (1,2 ppm Fluorid im Trinkwasser) und Kingston (0,05 ppm Fluorid im Trinkwasser), der über 16 Jahre dauerte, stellten CARLOS und GITTELSON (15) fest: "Der Verbrauch von fluoridiertem Wasser (1,2 ppm) über verschiedene Zeiträume hat keinen erkennbaren Einfluß auf die Durchbruchzeit oder Durchbruchfolge".

Bei genauer Betrachtung der vorliegenden Daten (ADLER (3)) stellt man bei 9- und 10-jährigen Kindern (nicht bei jüngeren) fest, daß in Newburgh nach achtjähriger Fluoridierung weniger bleibende Zähne durchgebrochen waren, verglichen sowohl mit den Zahlen vor der Fluoridierung als auch mit der Kontrollstadt.

ADLER (2) konnte mit einer verfeinerten Untersuchungsmethode die Ursachen der "Durchbruchsverzögerung" feststellen. Er fand heraus, daß der Durchbruch der Prämolaren im F-armen Gebiet früher erfolgt als im Fluorgebiet. Daraus folgert er: "Da die zeitliche Differenz des Durchbruchs nur eine Zahngattung betrifft, kann ihre Ursache keine allgemeine Störung des Eruptionsprozesses sein, sie muß vielmehr lokal bedingt sein". Diese lokale Ursache liegt nach ADLER (2) im längeren Bestand der Milchmolaren im Fluorgebiet. Wörtlich sagt er: "Die Ursache des verfrühten Durchbruchs ist im höheren kariösen Befall und in der hierdurch bedingten höheren Zahl der frühzeitigen Milchzahnextraktionen im F-armen Gebiet zu finden.

In Übereinstimmung mit SHORT (58) hat seiner Meinung nach die zeitliche Differenz im Prämolarendurchbruch keine Bedeutung für die Unterschiede im Kariesbefall.

Fluor trägt also bei zum "regelrechten Ablauf des Zahnwechsels".

In Querschnittstudien an über 46000 Kindern in Wohngebieten mit fluoridangereichertem (Karl-Marx-Stadt 1,0 ppm F) und fluordefizitärem Trinkwasser (Plauen 0,2 ppm F) stellte KÜNZEL (40) eine fluorunabhängige akzelerationsbedingte Vorverlegung der Eruptionstermine permanenter Zähne fest. Die zeitlich parallel laufenden Untersuchungen an zwei Probandengruppen, die unter gleichen ökologischen Bedingungen lebten und nach gleichartigen Kriterien untersucht wurden, zeigten weder einen augenscheinlichen hemmenden noch fördernden Einfluß intern zugeführter physiologischer Fluorgaben auf den Zahnwechsel.

Damit widerlegt KÜNZEL (40) die von ZIEGELBECKER (66) aufgestellten Hypothesen. ZIEGELBECKER glaubt statistisch beweisen zu können, daß die Hemmung der Karies durch Trinkwasserfluoridierung fast ausschließlich auf eine fluoridbedingte Hemmung der Zahneruption zurückzuführen ist.

MARTHALER (44) untersuchte die statistischen Methoden ZIEGELBECKER'S und stellte mehrere "Fragwürdigkeiten" fest. Er kann ZIEGELBECKER Fehler in der Auswertungstechnik und der mathematisch-statistischen Berechnung nachweisen. Dadurch werden die Schlußfolgerungen haltlos. In der Zusammenfassung betont MARTHALER, daß der massive Rückgang der Kariesintensität nur durch die

Trinkwasserfluoridierung und nicht durch verspäteten Zahndurchbruch oder Umweltveränderungen zu erklären sei.

COSTICH und Mitarbeiter (17) fanden eine Resistenz-erhöhung gegenüber resorptiven Einflüssen bei Hamstern, die 40 ppm NaF im Trinkwasser erhielten. Diese Beobachtung hat Bedeutung für Parodontopathien und Zahndurchbruch: Durch Fluoreinbau in den Alveolarknochen könnte die Härte des Knochens erhöht werden, und die durchbrechenden Zähne müssen einen größeren Widerstand überwinden.

In anderen Tierexperimenten wurde ebenfalls der Einfluß von Fluorgaben auf den Zahndurchbruch untersucht.

SCHUBERT (61) untersuchte an Ratten, ob eine Fluormedikation von täglich 0,1 mg NaF per os während der Trächtigkeit und der Stillzeit Einfluß auf die Zahnkeimentwicklung und die Mineralisation der Jungtierzähne hat. Er stellte einen Entwicklungsvorsprung der Jungtiere fest, deren Mütter Fluor erhielten und kommt zu dem Schluß, daß eine "zusätzliche NaF-Gabe zur normalen Kost eine Beschleunigung der Zahnkeimentwicklung hervorruft". In den Versuchen zeigte sich weiter, daß Entwicklung und Mineralisation *o p t i m a l* gefördert werden, wenn während Gravidität und Laktation zusätzlich NaF verabreicht wird.

NAVIA und HARRIS (47) stellten in ihren Untersuchungen über die kariostatische Wirkung von Natriumtrimetaphosphat und NaF ebenfalls eine leichte Beschleunigung des Zahndurchbruchs fest. Die Rattenmütter erhielten in einer kariesfördernden Diät 0,011 % Natrium-

fluorid (entspricht 50 ppm F^-). Diese Dosis hatte keinen Einfluß auf Nahrungsaufnahme, Körpergewicht und Reifung der Molaren. Nur der Zahndurchbruch, sowohl bei den Incisivi wie bei den Molaren, war leicht beschleunigt.

FLEMING (29), der den Einfluß verschiedener Fluoridkonzentrationen auf Dentin und Schmelzbildung in transplantierten Zahnkeimen untersuchte, kommt zu anderen Ergebnissen. Die Meerschweinchen oder Mäuse, denen die Zahnkeime transplantiert wurden, erhielten 13,4 ppm und 20 ppm $Ca F_2$ oder NaF im Trinkwasser oder durch Injektion. Dabei zeigte sich histologisch eine Verzögerung der Verkalkung von Schmelz und Dentin sowie eine Veränderung der Ameloblasten. FLEMING führt die Verlangsamung des Mineralisationsprozesses zurück auf einen möglichen Einfluß des Fluoridions auf das Enzymsystem der Zelle. In einer anderen Arbeit untersuchten FLEMING und GREENFIELD (30) histologische Veränderungen bei Webster Mäusen, deren Mütter während der Schwangerschaft Fluoridgaben erhielten. Bei Gabe von 20 ppm fanden sie Veränderungen in der Struktur von Zähnen und Knochen, Verzögerung der Mineralisation, knorpelige Substanzen in der Umgebung der Zähne und in der Pulpa. Die Zellstrukturen der Ameloblasten waren verändert, die Reifung der Schmelzmatrix verzögert. Die Blutgefäße der Pulpa waren hyperämisch und das Endothel zerissen. In der Umgebung der Zähne fand sich ebenfalls eine schwache Hämorrhagie.

Ob der Zahndurchbruch ebenfalls verzögert wird, geht aus der Arbeit nicht hervor.

MARTHALER und KÖNIG (43) befassen sich in einer Arbeit mit den Zusammenhängen zwischen Wachstum, Zahndurchbruch und Kariesbefall bei verschiedenen Fluoridgaben. Die Rattenmütter erhielten 15, 25 und 50 ppm Fluorid je nach der Verabreichungsform in Milch, im Trinkwasser oder in der Nahrung. Dadurch nahmen die Ratten täglich 0,5 bis 0,7 mg Fluorid mehr auf. Diese tägliche Mehraufnahme hatte keinen Einfluß auf den Zahndurchbruch. Der Durchbruch der ersten und zweiten Molaren war weitgehend unabhängig vom Tiergewicht, der dritte Molar brach bei leichteren Tieren später durch als bei schweren Tieren.

Zusammenfassend können wir feststellen:

Fluoride verzögern oder hemmen den Zahndurchbruch erst in Konzentrationen, die sowohl normales Wachstum wie Gesundheit der Versuchstiere stark beeinträchtigen (Kapitel 3). Zusätzliche Fluoridgabe in geringer Konzentration hat dagegen keinen Einfluß auf den Zahndurchbruch (MARTHALER und KÖNIG (43)) oder führt zu einer Beschleunigung der Zahnkeimentwicklung und des Durchbruchs (SCHUBERT (61)) und (NAVIA und HARRIS (47)).

Im Gegensatz dazu beobachteten FLEMING und GREENFIELD (30) eine Verzögerung der Mineralisation bei Zähnen und Knochen in Anwesenheit von Fluoriden. Eine Ursache für die unterschiedlichen Beobachtungen könnte in dem Schwellenwert liegen, der bei Mäusen kleiner zu sein scheint als bei Ratten.

5. Anatomie und Histologie der Rattenmolaren

Eine genaue Beschreibung der Entwicklungsgeschichte und Anatomie der Zähne bei der Ratte findet sich bei FARRIS und GRIFFITH (27).

In diesem Kapitel soll daher nur soweit auf diese Dinge eingegangen werden, wie es zum Verständnis und zur Beurteilung des experimentellen Teils notwendig erscheint. Die Ratte hat eine monophyodonte Dentition. Ihr Gebiß besteht aus 16 Zähnen; ein Incisivus und drei Molaren in jeder Kieferhälfte.

Die gekrümmten Schneidezähne sind an der labialen Fläche mit Schmelz, an der lingualen Fläche mit Zement bedeckt. Durch die verschiedenen Härtegrade der Zahngewebe entstehen in der Funktion die scharfen, meißelförmigen Schneidekanten. Der Rattenschneidezahn hat ein persistierendes Schmelzorgan, Wachstum und Verkalkung erfolgen kontinuierlich, und der Schneidezahn zeigt ständig alle Stadien der Zahnentwicklung.

Im Gegensatz zu den Schneidezähnen ist das Wachstum der Molaren zeitlich begrenzt. Nach Abschluß der Entwicklung sind die Wurzeln geschlossen. Bis auf die schmelzfreien Höckerspitzen bei der Ratte und unwesentlichen Unterschieden in der Zahl der Höcker und Wurzeln gleichen sich Histologie und Physiologie der Molaren der Ratte und des Menschen. Auch die Entwicklungsvorgänge bei den Rattenmolaren gleichen histologisch der menschlichen Zahnentwicklung.

Die Entwicklung der Molaren kann man in mehrere Stadien unterteilen:

- Differenzierung der Odontoblasten
- Differenzierung der Ameloblasten
- Beginn der Dentinanlagerung
- Beginn der Schmelzanlagerung
- Beginn der Wurzelbildung
- Abschluß der Kronenbildung
- Bildung der Bifurkation
- Durchbruch durch den Knochen
- Durchbruch durch die Schleimhaut
- Einstellung in die Okklusionsebene

In Tabelle I sind die Zahnentwicklungsprozesse bei der Ratte zusammengestellt.

Einige Punkte seien noch näher erläutert:

Der Beginn der Wurzelbildung ist charakterisiert durch das Wachstum der Hertwig'schen Epithelscheide in die Tiefe. Die Kronenbildung kann man als abgeschlossen betrachten, wenn die Rückbildung der Ameloblasten einsetzt. Es erfolgt danach keine Schmelzbildung mehr.

Beim Durchbruch der Zähne kann man drei Phasen unterscheiden:

1. Durchbruch durch den Alveolarknochen
2. Durchbruch durch das Mundhöhlenepithel
3. Einstellung in die Okklusion; Antagonistenkontakt

Sobald die Schleimhautkontinuität über dem Zahn unterbrochen ist, d.h. wenn die Höckerspitzen die Schleimhaut perforiert haben, ist der Durchbruch durch das Mundhöhlenepithel erfolgt.

Der dritte untere Molar

Der dritte untere Molar hat zwei Höcker, die durch eine

tiefe bukko-linguale Fissur getrennt werden.

Am Übergang der bukkalen zur mesio-approximalen Fläche hat der mesiale Höcker eine kurze Fissur. Der dritte untere Molar hat drei Wurzeln: eine mesio-bukkale, eine mesio-linguale sowie eine distale Wurzel. Genau wie bei den anderen Molaren sind die Höckerspitzen schmelzfrei und leicht konkav eingedellt.

Tabelle I

Zahnentwicklungsprozesse bei Ratten

Modifiziert nach HAGEMANN (32)

MOHR (45)

und ZABEL (65)

Zähne:	I	M I	M 2	M 3
erste Anlage der Zahnleiste	14.Tag i.U.	13.Tag i.U.	14.Tag i.U.	20.Tag i.U.
Differenzierung der Ameloblasten	18.Tag i.U.	20.Tag i.U.	21.Tag i.U.	8.-10.Tag p.p.
Beginn der Dentinablagerung	20.Tag i.U.	20.Tag i.U.	1.-2.Tag p.p.	13.Tag p.p.
Die Amelogenese beginnt etwa 12 - 24 Stunden später.				
Beginn der Wurzelbildung	--	6.Tag	8.Tag	17.Tag
Krone ausgebildet	--	11.Tag	13.Tag	21.Tag
Bildung der Bifurkation	--	15.Tag	17.Tag	24.Tag
Durchbruch durch das Knochenfenster	1.Tag	12.Tag	15.Tag	18.Tag
Erstes Erscheinen in der Mundhöhle	8.-10.Tag	17.-19.Tag	21.-22.Tag	35.Tag
Einstellung der Okklusion	16.Tag	25.Tag	28.Tag	40.Tag

Abkürzungen: i.U. = intra Uterin
p.p. = post partum

6. Aussagewert der tierexperimentellen Versuche

Der Tierversuch ist ein Bindeglied zwischen In-vitro-Versuchen und den Erkenntnissen der klinischen Forschung. Viele Faktoren, die das Ergebnis der klinischen Forschung beeinflussen, können im Tierexperiment ausgeschaltet werden. Die Ergebnisse werden genauer, wenn Erbfaktoren, Ernährung, Wasserzusammensetzung, Lebensgewohnheiten und Umweltbedingungen vollkommen gleich sind.

Auch in der Kariesforschung bedient man sich des Tiermodells. Ein Vergleich zwischen Entwicklung und Durchbruch der Zähne bei Mensch und Ratte ist möglich, da sich Histologie, Physiologie, Morphologie und Entwicklung der Zahngewebe bis auf unbedeutende kleine Unterschiede gleichen. (Die Besonderheiten des Rattenschneidezahnes sind im fünften Kapitel erwähnt.)

Beim Menschen hat die Konzentration von 1 ppm Fluorid im Trinkwasser eine gute kariostatische Wirkung. Diese Konzentration verhindert bei der Ratte nicht die Karies. Die Anreicherung der oberflächlichen Schmelzschichten über einen Schwellenwert von 1000 ppm hat beim Menschen Jahre, bei der Ratte jedoch höchstens wenige Wochen Zeit.

KÖNIG (39) gibt an, daß die minimale Konzentration zur Erzielung eines kariostatischen Effektes bei der Ratte bei einer Fluorkonzentration von 10 ppm liegt.

ENGLANDER (22), der den prä- und posteruptiven Einfluß von NaF auf die Karies beim Hamster untersuchte, gibt ebenfalls 10 ppm an. Diese Konzentration im Trink-

wasser, verabreicht nach der Geburt während des Durchbruchs des dritten Molaren, verhinderte die Entstehung von Karies. Keine Wirkung trat ein, wenn NaF nur prä-eruptiv gegeben wurde.

BÜTTNER (13) befaßte sich ausgiebig mit dem Problem der Aufnahme und Retention von Fluorid bei Mensch und Ratte. Er kommt nach Studium der Literatur und aufgrund eigener Untersuchungen zu folgenden Ergebnissen:

1. "Die Verhältnisse bei der Aufnahme, Retention und Ausscheidung von Fluorid sind bei Mensch und Ratte durchaus vergleichbar".
2. Bei der Ratte liegt die kariostatisch wirkende Fluorkonzentration im Trinkwasser in der Größenordnung von 20 bis 30 mgF/Liter. Die hohe Fluordosierung ist notwendig, da die Ratte eine wesentlich größere Stoffwechselintensität als der Mensch hat und da die Mineralisations- und die präeruptive Phase außerordentlich kurz sind.
3. "Bei einer Fluordosierung von 20 bis 30 mg/Liter bewegen sich die Fluorkonzentrationen in Körperflüssigkeiten, Organen, Knochen, Schmelz und Dentin der erwachsenen Ratte in der gleichen Größenordnung wie beim erwachsenen Menschen, der zeitlebens ein Trinkwasser mit 1 mg F/Liter konsumiert hat".

Bei Kenntnis dieser Zusammenhänge kann man die im Tierversuch gewonnenen Ergebnisse auf den Menschen übertragen oder zumindest Ansatzpunkte für genaue klinische Untersuchungen finden.

Wenn Fluor die Karies vermindert, so führt dies nicht

nur zu einem Rückgang der DMF-Zahlen.

Ausgehend von der Überlegung, daß zerstörte Zähne einen nachteiligen Einfluß auf die Okklusion haben, untersuchte HILL (36), ob ein Rückgang der Karies mit einem Rückgang der Malokklusion verbunden ist. Er fand einen Rückgang der Malokklusionen zwischen 17 und 20,5 % nach 8 bzw. 10 Jahren Fluoridierung. PLATER (52) untersuchte ebenfalls, ob der Kariesrückgang zu einer Abnahme der Stellungsanomalien der Zähne führt. Dental bedingte Anomalien werden nämlich oft durch früh zerstörte und verlorengegangene Zähne verursacht. In Gemeinden mit einer optimalen Trinkwasserkonzentration von 1 ppm Fluorid wurden die Malokklusionen um 30 % verringert. Die Ursache für den Rückgang liegt vermutlich in der Verlängerung von Leben und Funktion der Milchzähne und der nachfolgenden Sechsjahrmolaren.

CREMER und BÜTTNER (18) fassen die positiven Folgeerscheinungen einer Trinkwasserfluoridierung auf den Gesundheitszustand des Gebisses zusammen:

1. Normalisierung des Zahnwechsels.
2. Zahnstellungsanomalien werden verringert, da der vorzeitige Verlust von Milchzähnen seltener wird.
3. Rückgang von zahnfleischreizenden Füllungen im Bereich des Zahnhalses und der Zahnzwischenräume.

Experimenteller Teil

1. Versuchsplanung

Im Tierexperiment soll die Wirkung von verschiedenen NaF-Konzentrationen auf den Zahndurchbruch des unteren dritten Molaren der Ratte untersucht werden.

Dazu wurden 80 Osborne-Mendel Ratten der XX. Generation - in Koloniezucht gehalten - in drei Wirkstoff- und eine Kontrollgruppe zu je 20 Tieren eingeteilt. Die Tiere entstammten 15 Würfen, die aus mindestens sieben Jungtieren bestanden. Die Verteilung der Jungtiere erfolgte nach Zufall.

Futter und Wasser standen ad libitum zur Verfügung. Zusätzlich zur normalen Kost (Altromin R) erhielten die einzelnen Gruppen verschiedene NaF Konzentrationen im Trinkwasser:

Gruppe I	= 0 ppm F ⁻	(Kontrolle)
Gruppe II	= 0,2 ml 225 ppm	(ab 12. Tag p.p.)
	10 ppm	(ab 20. Tag p.p.)
Gruppe III	= 10 ppm	(ab 20. Tag p.p.)
Gruppe IV	= 50 ppm	(ab 20. Tag p.p.)

Die Haltung der Tiere erfolgte ab dem 25. Tag einzeln in Makrolonkäfigen mit individueller Futter- und Wassergabe. Die Temperatur im Versuchsstall betrug $20 \pm 2^{\circ}$ C; die relative Luftfeuchtigkeit lag bei 60 - 65 %.

2. Versuchsverlauf

Nach dem Absetzen von der Mutter am 20. Tag nach der Geburt wurden die Jungtiere gewogen, mit Pikrinsäure gekennzeichnet und in Gruppen zu vier Tieren in Makrolonkäfige gebracht.

Die Einzelhaltung ermöglicht zwar eine genaue Aussage über Futter und Wasseraufnahme, dafür besteht die Gefahr von Entwicklungsstörungen. Ratten gedeihen schlecht, wenn sie zu früh allein in einem Käfig leben müssen. In den Vorversuchen zeigte sich, daß Tiere, die allein im Käfig waren, trotz zusätzlicher Heizkörper an Schwäche und Unterkühlung starben.

Die Gewichtszunahme der Tiere gibt zudem einen guten Hinweis auf die normale, gesunde Entwicklung.

Am 25. Tag wurden die Tiere getrennt und bis Versuchsende einzeln gehalten. Ab jetzt konnte die Futter- und Wasseraufnahme pro Tier gemessen werden.

Das Fluorid wurde als Natriumfluorid verabreicht. Die Stammlösung wurde alle zwei Tage frisch angesetzt, die Lösungen in Polyäthylenflaschen zubereitet. Zur Herstellung der Stammlösung wurden 221,1 mg NaF in 1000 ml Aqua bidest. gelöst. Diese Lösung hat eine Konzentration von 100 ppm F. Lösungen mit Konzentrationen von 10 und 50 ppm erhält man durch Lösen von 100 ml Stammlösung in 900 ml Leitungswasser (10 ppm) und von 500 ml Stammlösung in 500 ml Leitungswasser (50 ppm).

Für die Gruppe II mußte in den ersten acht Versuchstagen

eine Lösung mit einer Konzentration von 225 ppm F⁻ hergestellt werden. Die Jungtiere erhielten pro Tag vom 12. bis zum 20. Tag 0,2 ml dieser Lösung mit einer Schlundsonde. Dadurch konnte eine mögliche Wirkung des Fluors auf den Zahndurchbruch sehr früh beginnen, auf der anderen Seite wurde der Umweg über die Muttermilch vermieden. Die tatsächliche Fluoraufnahme betrug dabei etwa 3 mg/kg. (In den Vorversuchen hatte sich gezeigt, daß Jungtiere je nach Gewicht und Trinkwasserverbrauch bei einer Fluorkonzentration von 10 ppm zwischen 3 und 4 mg/kg Fluor zusätzlich aufnahmen.) Ab dem 20. Versuchstag erhielten auch die Tiere der Gruppe II Trinkwasser mit einer Konzentration von 10 ppm F⁻ ad libitum.

Zur Beurteilung des Entwicklungszustandes der Molaren in den Gruppen wurden am 25. und 30. Tag je fünf Tiere, am 36. Tag je zehn Tiere aller vier Gruppen getötet. In der folgenden Tabelle sind die wichtigsten Daten des Versuchsablaufs zusammengefaßt:

Gruppen Nr.	Anzahl der Tiere	Fluorkonzen- tration im Trink- wasser (mg/Liter)	Versuchs- beginn Versuchs- ende (Tage p.p.)	Anzahl der untersuchten Tiere am: 25. 30. 36. Tag		
I	20	0 ppm (Kontrolle)	20. - 36.	5	5	10
II	20	0,2 ml 225 ppm 10 ppm	12. - 20. 20. - 36.	5 5	5 5	10 10
III	20	10 ppm	20. - 36.	5	5	10
IV	20	50 ppm	20. - 36.	5	5	10

Der Futterverbrauch wurde alle fünf Tage, der Wasserverbrauch alle zwei Tage gemessen.

Eine Kontrolle der Jungtiergewichte erfolgte bei Versuchsbeginn, am 25. und 30. Tag und bei Versuchsende. Am jeweils letzten Versuchstag fand eine Geschlechtsbestimmung statt. Von den 80 Versuchstieren waren 37 männlich und 43 weiblich.

3. Untersuchungsmethode

Die Versuchstiere werden mit CO_2 - Gas getötet, die Unterkiefer herauspräpariert und in beschrifteten Gläsern mit 10%igem Formalin fixiert.

Die folgenden Arbeitsgänge kann man in drei Abschnitte einteilen (ROMEIS (53)):

- Entkalken
- Schneiden
- Färben

- Entkalken

Die mehrere Tage lang in Formalin fixierten Kiefer werden in 5%ige Salpetersäure gelegt. Zum Erreichen einer gleichmäßigen Entkalkung werden die Gläsern mit den Kiefern häufig geschüttelt. Dadurch wird vermieden, daß Hartgewebsflächen, die direkt auf dem Boden des Glases liegen, ungenügend entkalkt werden. Nach ein bis zwei Tagen haben die Kiefer die Konsistenz eines Radiergummis.

Sie werden nun für 24 Stunden in 5%iges Natriumsulfat gebracht und anschließend während 24 Stunden fließend gewässert.

Die entkalkten Kiefer können nun in Formalin aufbewahrt werden.

-Schneiden

Die Rattenkiefer werden nach der Gefriermethode geschnitten. Zunächst werden die fixierten und entkalkten Kiefer eine halbe Stunde gewässert.

Dann werden die Kiefer so auf dem Gefriertisch des Mikrotoms festgefroren, daß die Zähne parallel zur Tischoberfläche liegen. Anschließend wird der Kiefer im Abstand von 25 μ in seiner Längsachse geschnitten. Pro Kiefer werden 30 Schnitte angefertigt, davon werden 6 charakteristische Schnitte ausgesucht, die eine gute Aussage über Entwicklung und Durchbruch erlauben. Insgesamt wurden ca. 2400 Schnitte angefertigt, von denen 450 ausgewertet wurden. Die Längsschnitte zeigen ein gutes Bild sowohl von der Zahnkrone und Wurzel als auch von Schleimhaut und Pulpa.

- Färben

Die Schnitte werden auf nummerierte Objektträger aufgezogen und an der Luft getrocknet.

Von allen Schnitten wird eine Übersichtsfärbung mit Hämatoxylin-Eosin angefertigt. Das basische Radikal Hämatoxylin färbt den basophilen Zellkern blau, das saure Eosin färbt das azidophile Zytoplasma, die Muskulatur und das kollagene Bindegewebe rosa bis rot.

Die histologische Färbung erfolgt regressiv. Zuerst wird im Überschuß gefärbt, dann differenziert bis zur gewünschten Intensität.

Die Färbung mit Hämatoxylin-Eosin setzt sich aus folgenden Phasen zusammen:

- Die aufgezogenen Schnitte werden zunächst in Hämatoxylin getaucht (5 Minuten).
- Es folgt die Differenzierung mit Salzsäurealkohol.
- Danach kommen die Präparate zum Bläuen eine halbe Stunde in warmes Leitungswasser.

- Anschließend wird der Schnitt mit 3%igem Eosin angefärbt.
- Nach dem Färben werden die Schnitte in steigenden Alkoholkonzentrationen entwässert.
- Die letzte Entwässerung erfolgt in Carbolxylol.
- Nach kurzem Eintauchen in Xylol werden die Schnitte mit neutralem Caedax eingedeckt.

Die Präparate können jetzt unter dem Mikroskop betrachtet werden.

Nach FARRIS und GRIFFITH (27) bietet das histologische Bild eine bessere Beurteilungsgrundlage für Auswirkungen der Nahrung auf die Verkalkung als die chemische Analyse.

Auch die angefertigten Röntgenbilder erlaubten keine bessere Aussage über die Zahnentwicklung als die histologischen Präparate.

4. Ergebnisse

Das Verhalten der Ratten während des Versuches war in den 4 Gruppen gleich. Alle Tiere waren lebhaft und entwickelten sich gut. In den Wirkstoffgruppen zeigten sich keine Besonderheiten, insbesondere keine äußeren Anzeichen einer Fluorvergiftung wie struppiges Fell, Schuppung der Haut oder steife, gekrümmte Haltung.

In der Tabelle II (Seite 47) sind die Durchschnittsgewichte der Tiere am 20. Tag (Versuchsbeginn), am 25., 30. und am 36. Tag p.p. (Versuchsende) als Stichprobenmittel und geschätzter Standardabweichung des Stichprobenmittels angegeben.

Die graphische Darstellung (Seite 48) zeigt die Gewichtszunahme der Gruppen von Beginn bis Ende des Versuches. Auf der Abszisse ist das Lebensalter in Tagen, auf der Ordinate das Körpergewicht in Gramm angegeben. Bis zum 30. Tag verlaufen die Kurven von Gruppe I, III und IV fast gleich, die Kurve der Gruppe II ist parallel nach oben verschoben. Am 36. Tag sind die Gewichtsunterschiede zwischen Kontrollgruppe und Wirkstoffgruppen größer geworden. Das Stichprobenmittel der Wirkstoffgruppen liegt höher als der Wert der Kontrollgruppe.

Die Tabelle III (Seite 49) zeigt die tatsächliche zusätzliche Fluoraufnahme pro Tag und Tier in Beziehung zum Körpergewicht (mg/kg). Dabei ist das Stichprobenmittel, die geschätzte Standardabweichung des Stichprobenmittels und die Anzahl der Messungen angeführt. Nur die Tiere der Gruppe II erhielten vom 12. bis zum 20. Tag 3 mg/kg mit einer Schlundsonde.

Tabelle II

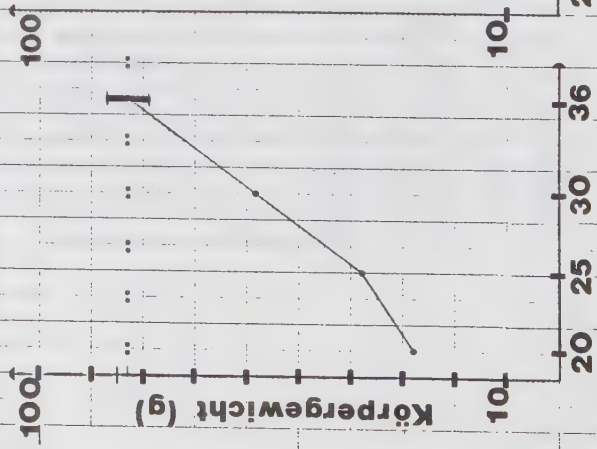
Durchschnittsgewichte der Ratten in g am 20., 25., 30. und 36. Tag p.p.

Stichprobenmittel $\bar{x}$
 Geschätzte Standardabweichung des Stichprobenmittels $s_{\bar{x}}$
 Anzahl der Tiere n

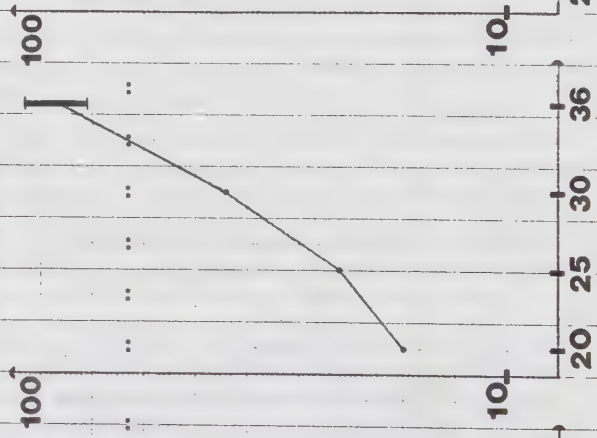
Gruppen Nr.	20. Tag p.p. (Versuchsbeginn) $\bar{x}$ $s_{\bar{x}}$ n	25. Tag p.p. $\bar{x}$ $s_{\bar{x}}$ n	30. Tag p.p. $\bar{x}$ $s_{\bar{x}}$ n	36. Tag p.p. (Versuchsende) $\bar{x}$ $s_{\bar{x}}$ n
I	28,3 ± 0,7 20	38 ± 2 20	58 ± 2 15	83 ± 4 10
II	30 ± 2 20	42 ± 3 20	64 ± 4 15	97 ± 6 10
III	29,1 ± 0,6 20	38 ± 2 20	59 ± 3 15	91 ± 5 10
IV	28,3 ± 0,8 20	38 ± 2 20	58 ± 3 15	87 ± 4 10

**Mittleres Körpergewicht in den Versuchsgruppen
in Abhängigkeit von der Versuchsdauer**

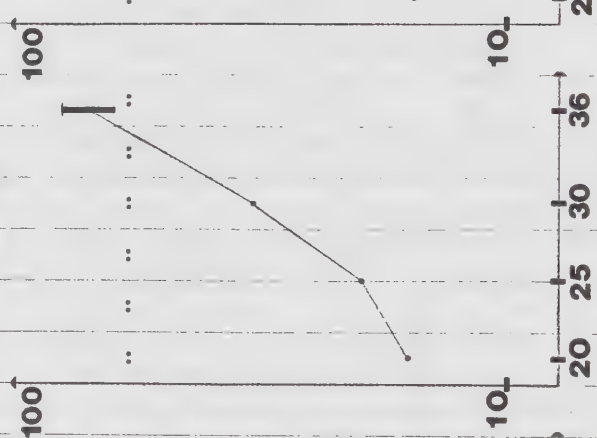
Gruppe I



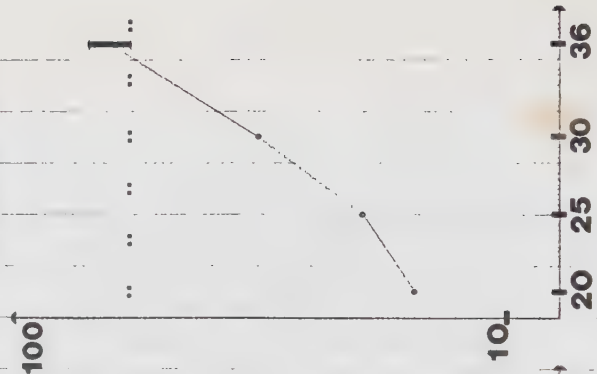
Gruppe II



Gruppe III



Gruppe IV



Lebensalter in Tagen post partum

Tabelle III

Tatsächliche zusätzliche Fluoraufnahme pro kg Körpergewicht und Tag (mg/kg u.Tag)

Stichprobenmittel $\bar{x}$
 Geschätzte Standardabweichung des Stichprobenmittels s_x
 Anzahl der Messungen n

Gruppen Nr.	12.-20.Tag p.p.	20.-25.Tag p.p. $\bar{x} \pm s_x$	25.-30.Tag p.p. $\bar{x} \pm s_x$	30.-36.Tag p.p. $\bar{x} \pm s_x$
II	Zufuhr des Fluors mit Schlundsonde ca. 3 mg/kg u.Tag	2,9 $\pm$ 0,1	3,3 $\pm$ 0,07	3,0 $\pm$ 0,06
III		2,8 $\pm$ 0,1	3,8 $\pm$ 0,07	2,9 $\pm$ 0,09
IV		15,0 $\pm$ 0,4	17,4 $\pm$ 0,3	14,8 $\pm$ 0,4
		n = 90	n = 45	n = 20

Die zusätzliche Fluoraufnahme zwischen dem 20. und 36. Tag ist bei Gruppe II und III fast gleich. Die Tiere der Gruppe IV nahmen eine deutlich höhere Fluormenge auf.

Im Folgenden sind die Ergebnisse einer vergleichenden mikroskopischen Beurteilung der schon früher beschriebenen Entwicklungsstadien zusammengestellt. Anhand von histologischen Bildern soll der Zustand der Zahnentwicklung in den einzelnen Gruppen gezeigt werden.

Am 25. Tag ist die Krone des dritten Molaren bei allen Tieren ausgebildet. Auch die Bifurkation ist, bis auf eine Ausnahme, zumindest als Andeutung zu sehen. Die Krone ist noch von einer Knochenschicht bedeckt, darüber liegt eine Bindegewebsschicht und das Mundhöhlenepithel. Bei der Betrachtung des nach der Entkalkung noch vorhandenen Schmelzes fällt ein quantitativer Unterschied zwischen Kontrollgruppe und Wirkstoffgruppen auf. Während in der Kontrollgruppe der Schmelz "säurebeständig" ist und zum großen Teil noch erhalten ist, ist er bei den Präparaten der Wirkstoffgruppen schon weitgehend ausgefallen. Dieser Unterschied zeigt sich besonders deutlich bei den Tieren der Gruppe II, die schon vom 12. Tag p.p. Fluor bekamen (s. Abb. 1 und 2). Die Ameloblasten zeigen keine Besonderheiten.

Im Dentin sind alle Stadien der Entwicklung vom unverkalkten Prädentin bis zur Bildung von homogenem, gut verkalkten Manteldentin zu sehen. Die Dicke des gebildeten Dentins in den Gruppen war nicht unterschiedlich. Die Breite des Prädentins, die sehr empfindlich

auf Verkalkungsstörungen reagiert, betrug zwischen 10 und 20 μ .

Die Odontoblasten am Rand der Pulpa sind gleichmäßig angeordnet und zeigen keine Störung. In allen vier Gruppen ist die Grenze zwischen Dentin und Prädentin stellenweise gewellt.

Am 30. Tag sind die Höckerspitzen nicht mehr von Knochen bedeckt. Die Zahnkrone wird vom Schmelzoberhäutchen, einer Bindegewebsschicht und dem Mundhöhlenepithel bedeckt. In den Wirkstoffgruppen, besonders wieder in der Gruppe II, ist die Bindegewebsschicht dünner. Schmelzoberhäutchen und Mundhöhlenepithel liegen dichter zusammen, über den Höckerspitzen sind sie teilweise aneinandergelagert (s. Abb. 3 und 4). Der Schmelz ist in allen vier Gruppen durch die Entkalkung fast vollständig verlorengegangen. Lediglich an der Schmelz-Zement-Grenze sind noch kleine Reste des gerade gebildeten Schmelzes sichtbar. Die Ameloblasten zeigen keine Unterschiede, das Cytoplasma ist homogen und enthält wenig Vakuolen.

In der Anfärbbarkeit des Dentins zeigen sich Unterschiede zwischen Kontroll- und Wirkstoffgruppen. Die an den Schmelz grenzende Dentinschicht, das Manteldentin, färbt sich in den Wirkstoffgruppen stärker mit Hämatoxylin.

Die Dentindicke an der Schmelz-Zement-Grenze ist bei je einem Tier der Gruppe II und IV etwas geringer als bei den anderen Tieren. Verbreiterung der Prädentinzone ist in keiner Gruppe zu beobachten.

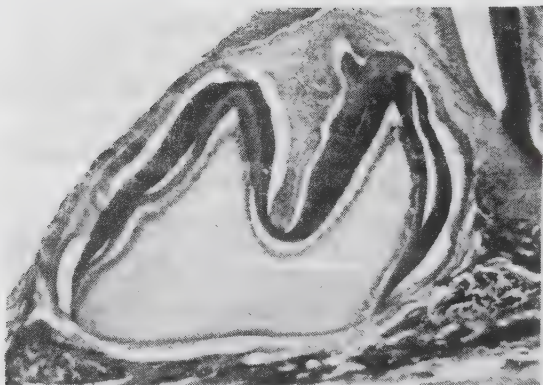


Abb. 1 Unterer 3. Molar einer 25-Tage alten Ratte
der Kontrollgruppe
HE-Färbung Vergrößerung: 25fach

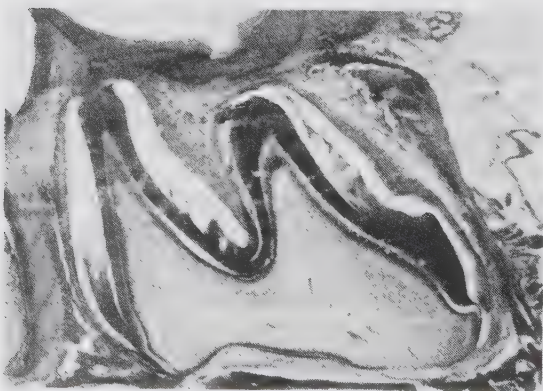


Abb. 2 Unterer 3. Molar einer 25-Tage alten Ratte
der Gruppe II
HE-Färbung Vergrößerung: 25fach

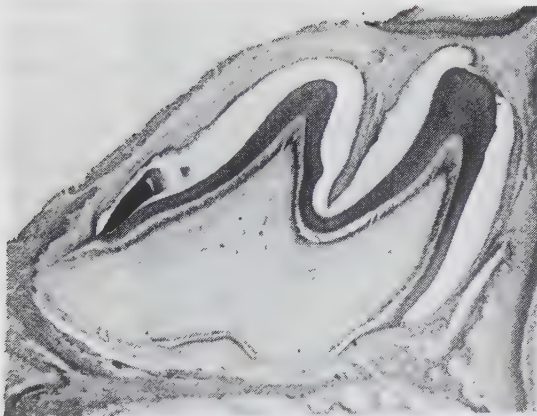


Abb. 3 Unterer 3. Molar einer 30-Tage alten Ratte
der Kontrollgruppe
HE-Färbung Vergrößerung: 25fach

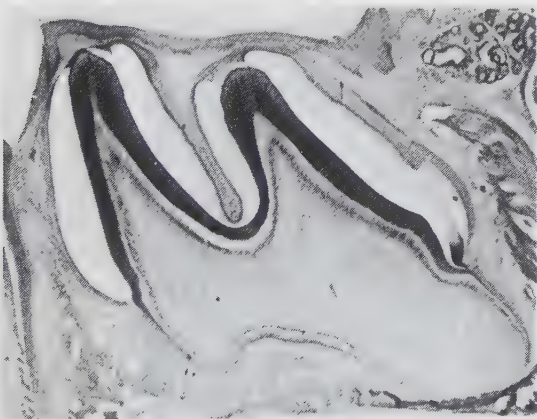


Abb. 4 Unterer 3. Molar einer 30-Tage alten Ratte
der Gruppe II
HE-Färbung Vergrößerung: 25fach



Abb. 5 Unterer 3. Molar einer 36-Tage alten Ratte
der Kontrollgruppe
HE-Färbung Vergrößerung: 25fach

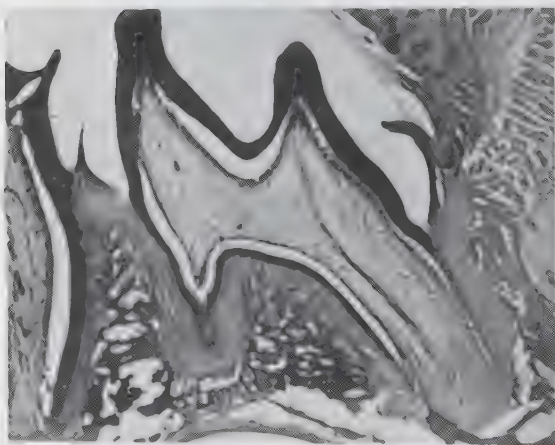


Abb. 6 Unterer 3. Molar einer 36-Tage alten Ratte
der Gruppe II
HE-Färbung Vergrößerung: 25fach

Eine histologisch sichtbare Veränderung der den Zahn umgebenden Gewebe, die mit der Zufuhr von Fluor in Verbindung stehen könnte, ist nicht erkennbar.

Am 36. Tag post partum sind von je zehn Tieren pro Gruppe in der Gruppe I = 7, in der Gruppe II = 9, in der Gruppe III = 9 und in der Gruppe IV = 8 untere dritte Molaren durchgebrochen. Die nicht durchgebrochenen Molaren sind nur noch von der dünnen Schicht des Mundhöhlenepithels bedeckt, das sich mit dem äußeren Schmelzepithel vereinigt hat.

Bei der Gruppe II hat sich die Schmelz-Zement-Grenze im Vergleich zu der Grenze des zweiten Molaren am weitesten nach okklusal bewegt; der dritte Molar ist hier weiter durchgebrochen als bei den übrigen Gruppen (s. Abb. 5 und 6). Ein Vergleich der Durchbruchsrates bei Kontrollgruppe und Wirkstoffgruppen zeigt keine wesentlichen Unterschiede.

Die Dentindicke an der Schmelz-Zement-Grenze liegt nur bei den nicht durchgebrochenen Molaren niedriger als der Mittelwert. Das Dentin zeigt eine dickere homogene, gut verkalkte Schicht von Manteldentin, die keine Unterschiede in der Anfärbbarkeit zwischen den Gruppen erkennen läßt. Die Prädentinzone ist in keiner Gruppe erweitert.

Odontoblasten, Pulpa und Zahnhalteapparat zeigen histologisch keine Unterschiede in den einzelnen Gruppen.

Die Wurzelbildung ist noch nicht abgeschlossen, die distale Wurzel der Gruppe II ist stärker ausgeprägt als bei den Vergleichstieren anderer Gruppen.

5. Diskussion

Die zusätzliche tägliche Aufnahme von etwa 3 mg F⁻/kg in den Gruppen II und III und von 15,6 mg F⁻/kg in der Gruppe IV beeinträchtigten die Gewichtszunahme und die Gesundheit der Versuchstiere nicht. Dies bestätigt die Beobachtungen von NAVIA und HARRIS (47).

Auch BÜTTNER (14) stellt fest, daß die Verabreichung von Fluor bis zu einer Konzentration von 50 mg/Liter im Trinkwasser keine Wachstumsverzögerung bewirkt und das Wohlbefinden der Versuchstiere nicht beeinträchtigt. Die tägliche Fluoraufnahme eines 70 kg schweren Menschen, der Trinkwasser mit der Konzentration von 1 mg/Liter aufnimmt, beträgt vergleichsweise 0,02 - 0,03 mg/kg Körpergewicht.

Am 25. Tag ist bei den Wirkstoffgruppen mehr Schmelz ausgefallen als bei der Kontrollgruppe. Das Vorhandensein von Schmelz nach der Entkalkung zeigt einen geringeren Grad der Mineralisation. Völlig "ausgereifter" Schmelz wird durch die Entkalkungssäuren gelöst.

ZABEL (65) stellte in ihrer Arbeit ebenfalls Unterschiede in der Kalkeinlagerung bei der Herstellung der histologischen Präparate fest. Diese Unterschiede zeigten sich weder im histologischen Bild noch in der chemischen Analyse. Es bestehen also keine Unterschiede in quantitativer Hinsicht. "Eine andersartige chemische Verankerung oder kristalline Struktur genügt schon" (ZABEL (65)).

Die Unterschiede in der Verkalkung am 25. Tag könnten durch Verzögerung der Kalkeinlagerung in der Kontroll-

gruppe oder durch Änderung der Schmelzstruktur in den Wirkstoffgruppen bedingt sein.

Dieser Entwicklungsvorsprung zeigt sich ebenfalls am 30. Tag in einer stärkeren Anfärbbarkeit des Mantel-dentins mit Hämatoxylin. Erfahrungsgemäß (FARRIS and GRIFFITH (27)) bedeutet dies einen höheren Verkalkungs-grad. Der geringe Abstand oder die Aneinanderlagerung von äußerem Schmelzepithel und Mundhöhlenepithel bei den Wirkstoffgruppen zeigt ebenfalls eine Beschleunigung der Zahnentwicklung im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Am 36. Tag schließlich sind bei der Kontrollgruppe die wenigsten dritten Molaren durchgebrochen. Die Gewichts-unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen sind bei Berücksichtigung des mittleren Fehlers des Mittelwertes gering, allenfalls zwischen Kontrollgruppe und Gruppe II vorhanden. Denkbar wäre eine positive Beeinflussung des Zahndurchbruchs durch physiologische NaF-Dosen.

Dies würde die Beobachtungen von SCHMIDT (57) bestätigen, daß physiologische F-Gaben die Arbeitsfähigkeit der Hypophyse anregen. Die Leistung von Nebennieren-mark- und rinde, Schilddrüse und Epithelkörperchen ist gesteigert. Die Wachstumsprozesse werden gefördert, die Anregung des Thymus erklärt den beschleunigten Zahndurchbruch.

Eine leichte Beschleunigung der Zahnkeimentwicklung durch kleine NaF-Dosen stellten auch SCHUBERT (61) und NAVIA und HARRIS (47) fest. FLEMMING und GREENFIELD (30) beobachteten dagegen eine Verzögerung der Mineralisation bei Zähnen und Knochen in Anwesenheit von Fluo-

riden. Keinen Einfluß der Fluorgaben auf den Zahndurchbruch stellten MARTHALER und KÖNIG (43) fest.

Die Meinungen über den Zusammenhang zwischen Tiergewicht und Durchbruch des dritten Molaren gehen ebenfalls auseinander. OUTHOUSE und MENDEL (51) stellten fest, daß weder die Wachstumsgeschwindigkeit noch das erreichte Gewicht den Durchbruch des dritten Molaren vor einem bestimmten Durchbruchstag beeinflussen.

Dagegen fanden MARTHALER und KÖNIG (43) eine Abhängigkeit des Zahndurchbruchs vom Tiergewicht. Schnelles Wachstum führt zu einem leicht verfrühten Zahndurchbruch, ein Gewichtsunterschied von 14 g verursacht eine Durchbruchverzögerung von einem Tag. Dabei ist jedoch der Einfluß des Gewichtes gering.

Die Ursache für eine Abhängigkeit des Durchbruchs vom Tiergewicht könnte ihrer Meinung nach in einer Beziehung zwischen dem bestehenden Gewicht des Tieres und dem sagittalen Wachstum des Unterkiefers bestehen.

Die eigenen Versuche zeigten ebenfalls eine Abhängigkeit des Zahndurchbruchs vom Tiergewicht. Bei den leichtesten Tieren der Gruppen war der dritte Molar am 36. Tag noch nicht durchgebrochen.

SCHUBERT (61), NAVIA und HARRIS (47), MARTHALER und KÖNIG (43) und FLEMMING und GREENFIELD (30) verabreichten den Ratten- bzw. Mäusemüttern verschiedene Fluordosierungen während Trächtigkeit und Stillzeit in Trinkwasser oder Diät und untersuchten anschließend die Auswirkungen auf die Jungtiere.

In meiner Arbeit wird nur den Jungtieren (bei Gruppe II ab dem 12. Tag, bei Gruppe III und IV ab dem 20. Tag) NaF in physiologischen Dosen gegeben.

Zu diesem Zeitpunkt sind die ersten beiden Molaren bereits weitgehend entwickelt, der erste Molar bricht zwischen dem 17. und 19. Tag, der zweite Molar zwischen dem 21. und 22. Tag durch.

Durch diese Versuchsanordnung lagen in den Präparaten zwei Molaren vor, die sich ohne zusätzliche Fluorgabe entwickelt hatten, während der dritte Molar in seiner Entwicklung von den Fluorgaben beeinflußt werden konnte. Die histologische Auswertung zeigte weder eine Störung der Zahnentwicklung (Mineralisationsstörungen, zellige Veränderungen c.ä.), noch eine Verzögerung des Zahndurchbruchs bei den Tieren der Wirkstoffgruppen.

ZIEGELBECKER (66) kommt aufgrund von mathematisch-statistischen Berechnungen zu der Behauptung, Fluor bewirke eine Eruptionsverzögerung der bleibenden Zähne. In meinem Tierexperimenten konnte ich unter den angegebenen Versuchsbedingungen die ZIEGELBECKER'sche Vermutung nicht bestätigen.

Bei der Beurteilung muß man berücksichtigen, daß es sich um Tierexperimente handelt. Die Ergebnisse können nur mit Vorbehalt auf die Verhältnisse beim Menschen übertragen werden.

6. Zusammenfassung

Nach den heutigen Erkenntnissen hat Fluor in der optimalen Dosierung von 1 mg/Liter eine kariesreduzierende Wirkung.

Diese größtenteils statistisch nachgewiesene Wirksamkeit der Fluoride stellt ZIEGELBECKER (66) 1969 in Frage. Nach Analyse der authentischen Kariesstatistiken behauptet er, daß die kariesprophylaktische Wirksamkeit und Unbedenklichkeit der Fluoride statistisch nicht haltbar ist.

Die Behauptung, Fluorid hemme die Zahnentwicklung, war der Anstoß zur Bearbeitung des Themas.

Im ersten Teil der Arbeit wird die Wirkung der Fluoride auf Knochen und Zähne, die Fluortoxizität und der Zusammenhang zwischen Zahndurchbruch und Fluoriden beschrieben. Fluoride verzögern den Zahndurchbruch erst in Konzentrationen, die sowohl normales Wachstum wie Gesundheit von Versuchstieren stark beeinträchtigen.

Geringe Fluordosen scheinen dagegen die Zahnkeimentwicklung und den Durchbruch zu beschleunigen.

Gerade die Ätiologie der Zahndurchbruchsstörungen beim Menschen ist sehr vielschichtig. KUNZEL (40) stellte eine fluorunabhängige akzelerationsbedingte Vorverlegung der Eruptionstermine permanenter Zähne fest. ADLER (2) konnte zeigen, daß Fluoride keine allgemeine Störung des Eruptionsprozesses bewirken. Im F-armen Gebiet werden die stark kariösen Milchzähne früher ex-

trahiert und die Prämolaren brechen früher durch als im Fluorgebiet. Dort kommt es nur scheinbar zu einer Verzögerung des Zahndurchbruchs.

Wenn die ZIEGELBECKER'sche (66) Behauptung stimmt, Fluor vermindere die Zahnkaries nicht, würde dies weitreichende Konsequenzen haben.

Mehrere hunderttausend Menschen in aller Welt trinken ja bereits natürlich oder künstlich fluoridiertes Wasser. Vermindert Fluor jedoch die Zahnkaries, so führt dies nicht nur zu einem Rückgang der DMF-Zahlen. Der Kariesrückgang würde zu einer Abnahme der Stellungsanomalien der Zähne führen. Dental bedingte Anomalien werden nämlich oft durch früh zerstörte und verlorengegangene Zähne verursacht. Die Paradontalprophylaxe würde ebenfalls durch gesunde, weniger kariös zerstörte Zähne gefördert.

Die Interpretation der Kariesstatistiken und die Schlußfolgerungen, die ZIEGELBECKER (66) daraus zieht, müßten von einem Fachmann beurteilt werden. MARTHALER (44) konnte bereits Fehler in der Auswertungstechnik und der mathematisch-statistischen Berechnung nachweisen. Dadurch werden die Schlußfolgerungen haltlos.

Im Tierexperiment wurde die Wirkung von verschiedenen NaF-Konzentrationen auf die Entwicklung und Dentition des unteren dritten Molaren der Ratte untersucht. Dazu wurden 80 Osborne-Mendel Ratten in eine Kontroll- und drei Wirkstoffgruppen zu je 20 Tieren eingeteilt. Die Wirkstoffgruppen erhielten folgende NaF-Konzentrationen im Trinkwasser ad libitum:

Gruppe I	0	ppm F ⁻	(Kontrolle)
Gruppe II	0,2 ml	225 ppm F ⁻	(12. - 20. Tag p.p.)
	10	ppm	(20. - 36. Tag p.p.)
Gruppe III	10	ppm	(20. - 36. Tag p.p.)
Gruppe IV	50	ppm	(20. - 36. Tag p.p.)

Die tatsächliche zusätzliche Fluoraufnahme pro Tag und Tier betrug dabei im Durchschnitt:

Gruppe II	etwa	3,0 mg/kg
Gruppe III	etwa	3,2 mg/kg
Gruppe IV	etwa	15,6 mg/kg

Diese Fluorkonzentrationen hatten keinen Einfluß auf die Gewichtszunahme und die Gesundheit der Versuchstiere. Am 25. und 30. Tag p.p. wurden je fünf Tiere pro Gruppe, am 36. Tag p.p. je zehn Tiere pro Gruppe getötet. Insgesamt wurden rund 2.400 Schnitte angefertigt, wovon 450 charakteristische Präparate ausgewertet wurden.

Bei der histologischen Beurteilung wurden Durchbruch durch Knochen und Mundhöhlenepithel, Unterschiede in der Entkalkungszeit, Länge der klinischen Krone, Verkalkungsgrad von Schmelz und Dentin, sowie die Dicke von Dentin und Prädentin an der Schmelz-Zementgrenze verglichen. Der Zustand der Ameloblasten und Odontoblasten und Besonderheiten in der Dentinverkalkung, die auch subklinische Entwicklungsstörungen anzeigen, wurde untersucht.

Am 25., 30. und 36. Tag konnte ein leichter Vorsprung der Wirkstoffgruppen, besonders der Gruppe II, in der Zahnentwicklung und dem Zahndurchbruch gegenüber der Kontrollgruppe festgestellt werden.

Ob die im Vergleich zur Kontrolle etwas beschleunigten Entwicklungsprozesse bei der Zahnentwicklung eine Folge der physiologischen NaF-Dosen waren, bleibt offen. Die Tierexperimente zeigen eindeutig, daß die zusätzliche Gabe von physiologischen NaF-Dosen an die Jungtiere, vom 12. bis zum 36. Tag post partum, keinen hemmenden Einfluß auf die Zahnentwicklung des dritten Molaren ausübt.

Die vorliegende Arbeit ist ein kleiner Beitrag zur Frage der Zahneruption und ihrer Verzögerung durch Fluoride. Dieses Problem bedarf weiterer Untersuchungen.

Literaturverzeichnis

1. ADLER, P.:
Die Chronologie der Gebissentwicklung
In: Harndt, E. und H. Weyers:
Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde im Kindesalter
Berlin 1967, 38-79
2. ADLER, P.:
Über den Einfluss protektiver, jedoch atoxischer Fluor-
mengen im Trinkwasser auf den Zahndurchbruch, insbe-
sondere auf den Wechsel der Seitenzähne.
In: Entwicklungsstörungen beim Zahnwechsel (Zahn-,
Mund- und Kieferheilkunde in Vorträgen, Heft 9)
München 1952, 16-18
3. ADLER, P.:
Fluorides and dental health
In: Fluorides and Human Health (Wld. Hlth. Org. Monogr.
Ser. 59)
Genf 1970, 323-354
4. Amerikanische Akademie für Allergie:
Allergists verdict: "no evidence" against fluoride
J. Canad. dent. Ass. 37, 335 (1971)
5. ARMSTRONG, W.D., L. SINGER et al.:
Plasma Fluoride Concentrations of Patients Treated
with Sodium Fluoride
J. clin. Invest. 43, 555 (1964)
6. BECKER, G.:
Über die Einwirkung des innerlich verabreichten Fluors
auf die Keimbesiedlung der Mundhöhle
Med. dent. Diss. Mainz 1951
7. BERNSTEIN, D.S. et al.:
The use of sodium fluoride in metabolic bone disease.
J. clin. Invest. 42, 916 (1963)
8. BERNSTEIN, D.S. et al.:
Vortrag-Conference on Nutrition Teaching-
gehalten in Massachusetts, Institute of Technology,
3. März 1965
Zit. nach SOGNAES, R.F.: Fluoride Protection of Bones
and Teeth
Science 150, 989-993 (1965)

9. BHUSSRY, B.R., V. DEMOLE, S.S. JOLLY et al.:
Toxic effects of larger doses of fluoride.
In: Fluorides and Human Health (Wld. Hlth. Org.
Monogr. Ser. 59)
Genf 1970, 225-271
10. BIBBY, B.G. und M. van KESTERN:
The effect of fluorine on the mouth bacteria
J. dent. Res. 19, 391-402 (1940)
11. BRAMSTEDT, F., A. KRONCKE und R. NAUJOKS:
Über die Aktivierung des Kohlenhydratabbaues im
Speichel durch niedere Fluorkonzentrationen.
Naturwissenschaften 43, 109-110 (1956)
12. BRAMSTEDT, F., und J. BANDILLA:
Über den Einfluss organischer Fluorverbindungen auf
Säurebildung und Polysaccharidsynthese von Plaques-
Streptokokken.
Dtsch. zahnärztl. Z. 12, 1390-1396 (1966)
13. BÜTTNER, W.:
Der Fluorstoffwechsel bei niedriger und hoher Zufuhr
von Fluoriden
Dtsch. zahnärztl. Z. 23, 123-128 (1968)
14. BÜTTNER, W.:
Aufnahme und Retention von Fluorid bei Mensch
und Ratte - Ein Vergleich
Med. Habil. Schr. Giessen 1965
15. CARLOS, J.P. und A.M. GITTELSON:
Longitudinal Studies of the Natural History of Caries
J. dent. Res. 44, 509-516 (1965)
16. CARLSTRÖM, D.:
X-ray crystallographic studies on the apatite and
calcified structures.
Acta radiol., Stockholm Supplement 121, 33-37 (1955)
17. COSTICH, E.R. et al.:
Reduction of hamster periodontal disease by sodium
fluoride and sodium monofluorophosphate in drinking water.
J. Amer. dent. Ass. 55, 617-619, 1957
18. CREMER, H.D. und W. BÜTTNER:
Argumente und Gegenargumente zur Fluoridierung des
Trinkwassers
Öff. Gesundheitsw. 33, Sonderheft 4, 166-183 (1971)

19. DEAN, H.T., F.A. ARNOLD und E. ELVOVE:
Domestic water and dental caries V.
Additional studies of the relations of fluoride
domestic waters to dental caries experience in 4425
white children, aged 12 to 14 years of 13 cities in
4 states.
Publ. Hlth. Rep. 57, 1155 - 1179 (1942)
20. DULCE, H.J.:
Spurenelemente insbesondere Fluor und ihre biologische
Bedeutung.
Dtsch. zahnärztl. Z. 23, 101-103 (1968)
21. DE EDS, F.:
Fluoride in Relation to Bone and Tooth Development
J. Amer. dent. Ass. 23, 568-574 (1936)
22. ENGLANDER, H.R., P.H. KEYES:
Pre and Post Eruptive Effect of Sodium Fluoride on
Dental Caries in the Syrian Hamster.
J. dent. Res. 45, 1149-1153 (1966)
23. ERDHEIM, J.:
Über die Dentinverkalkung im Nagezahn bei der Epithel-
körperchentransplantation
Frankfurt. Z. Path. 7, 295-342 (1911)
24. ERICSSON, Y. und S. ULLBERG:
Autoradiographische Untersuchungen über die Verteilung
von F-18 bei Mäusen und Ratten
Acta odont. Scand. 16, 363-374 (1958)
25. ERICSSON, Y., S. ULLBERG and L.E. APPELGREN:
Autographic localization of radioactive fluorine F¹⁸ in
developing teeth and bones.
Acta odont. Scand. 18, 253-261 (1960)
26. EVANS, R.J. und P.H. PHILLIPS:
A new low fluorine diet and its effect upon the rat
J. Nutrit. 18, 353-360 (1939)
27. FARRIS, E.J. und J.Q. GRIFFITH:
The Rat in Laboratory Investigation 2. Aufl.
Philadelphia-London-Montreal 1949
28. FICHTNER, H.J.:
Das Fazit aus dem Symposium über Kariesprophylaxe durch
Fluoride.
Zahnärztl. Mitt. 60, 393-400 (1970)

29. FLEMING, H.S.:
Effect of Certain Concentrations of Fluoride on Enamel
and Dentin as Formed in Transplants of Tooth Germs
and Related Studies.
J. dent. Res. 32, 469-485 (1953)
30. FLEMING, H.S. und V.S. GREENFIELD:
Changes In The Teeth And Jaws of Neonatal Webster
Mice After Administration of NaF And CaF₂ To The Female
Parent During Gestation.
J. dent. Res. 33, 780-788 (1954)
31. GOTTLIEB, B. und B. ORBAN:
Zahnfleisch-Entzündung und Zahnlockerung
Berlin 1933
32. HAGEMANN, E. und G. SCHMIDT:
Ratte und Maus, Versuchstiere in der Forschung.
Berlin 1960
33. HELD, H.R.:
Fluormedikation und Blutfluor
Schweiz. med. Wschr. 84, 251-254 (1954)
34. HENSCHLER, D.:
Toxikologische Aspekte der kollektiven Fluoranwendung
Dtsch. zahnärztl. Z. 23, 104-111 (1968)
35. HERRMANN, M. und F. ROZEIK:
Zur Toxizitätsfrage des Fluors (Tierexperimentelle
Studie)
Dtsch. zahnärztl. Z. 14, 337-347 (1959)
36. HILL, J.N., J.R. BLAYNEY and W.WOLF:
Prevalence of Malocclusion of Children in a Fluoridated
and control area
J. dent. Res. 38, 782-793 (1959)
37. HODGE, H.C. und PG., D. ROCHESTER:
Fluoride metabolism: its significance in water
fluoridation
J. Amer. dent. Ass. 52, 307-314 (1956)
38. KNAPPWOST, A.:
Grundlagen der kariesprophylaktischen Wirkung von
lokal angewandten und innerlich verabreichten Fluor-
salzen.
Dtsch. zahnärztl. Z. 23, 115-122 (1968)

39. KÖNIG, K.G., T.M. MARTHALER et al.:
Karieshemmung durch Fluor in Wasser, Milch u. Futter
und Skelettfluorspeicherung im Rattenversuch bei Ver-
abreichung während und nach Abschluss der Zahnent-
wicklung
Schweiz. Mschr. Zahnheilk. 70, 279-305 (1960)
40. KÜNZEL, W.:
Zur Dentition permanenter Zähne nach Fluoridanreicherung
des Trinkwassers
Öff. Gesundheitsw. 33, 162-168 (1971)
41. LANG, K.:
Biochemie der Ernährung
Darmstadt 1957
42. LANTZ, E.M. und M.C. SMITH:
The Effect of Fluorine On Calcium And Phosphorus
Metabolism In Albino Rats
Amer. J. Physiol. 109, 645-654 (1934)
43. MARTHALER, T.M. und K.G. KÖNIG:
Molar Eruption, Weight Gain and Dental Caries in
Osborne-Mendel and Sprague-Dawley Rats Receiving
Fluoride Supplements.
Helv. Odont. Acta 2, 100-115 (1965)
44. MARTHALER, Th.:
Eine Überprüfung der Resultate der Trinkwasser-
fluoridierung in Basel
Öff. Gesundheitsw. 33, Sonderheft 4, 183-190 (1971)
45. MOHR, E.:
Postnatale Entwicklung des Gebisses der Nagetiere.
Zool. Anz. 148, 193-199 (1952)
46. MÜHLEMANN, H.R. und T.M. MARTHALER:
Über den Wettlauf verschiedener Methoden zur Fluor-
prophylaxe der Zahnkaries.
Schweiz. Mschr. Zahnheilk. 72, 511-516 (1962)
47. NAVIA, J.M. und R.S. HARRIS:
Longitudinal Study of Cariostatic Effects of Sodium
Trimetaphosphate and Sodium Fluoride When Fed
Separately and Together in Diets of Rats.
J. dent. Res. 48, 183-191 (1969)
48. NEWSELY, H.:
Ist Fluor ein essentieller Spurenbestandteil des
physiologischen Milieus?
Dtsch. zahnärztl. Z. 22, 1483-1486 (1967)

49. NEWSELY, H.:
Wirkungsmechanismus des Fluorids
Forum Medici, Nr. 13 Kariesforschung und Prophylaxe
(Zürich Nyon Switzerland) o.O. 1971
50. NOYES, F.B., J. SCHOUR, und H.J. NOYES:
Dental Histology And Embryology 5. Aufl.
Philadelphia 1938
51. outhouse, J. and L.B. MENDEL:
The Rate Of Growth
I. Its Influence On The Skeletal Development of
the Albino Rat
J. exp. Zool. 64, 257-282 (1933)
52. PLATER, W.R.:
Caries Control: Its Influence And Effect On Mal-
occlusion
Amer. J. Orthodont. 35, 790-796 (1949)
53. ROMEIS, B.:
Mikroskopische Technik
München 1948
54. SAVCHUCK, W.B. und W.D. ARMSTRONG:
Metabolic turnover of Fluoride by the Skeleton of the
Rat
J. biol. Chem. 193, 575-585 (1951)
55. SCHMIDT, H.J.:
Zahnkariesvorbeugung durch Verabreichung von Fluorid-
tabletten
Zahnärztl. Welt/Reform 81, 383-389 (1972)
56. SCHMIDT, H.J.:
Fluor und Magnesium, Vitamin C u. a.
Dtsch. zahnärztl. Z. 9, 15-20 (1954)
57. SCHMIDT, H.J.:
Fluor und Inkretsystem
Dtsch. zahnärztl. Z. 8, 749-756 (1953)
58. SHORT, E.M.
Domestic Water and Dental Caries (VI)
J. dent. Res. 23, 247-255 (1944)
59. SCHOUR, J. and M.C. SMITH:
Mottled Teeth: An experimental and histologic analysis
J. Amer. dent. Ass. 22, 796-813 (1935)

60. SCHOUR, J. und H.B. VAN DYKE:
Changes In The Teeth Following Hypophysectomy
Amer. J. Anat. 50, 397-433 (1932)
61. SCHUBERT, L.:
Zur Fluormedikation auf Grund einer tierexperimentellen Studie.
Zahnärztl. Welt 19, 482-485 (1955)
62. WALLACE-DURBIN, P.:
Metabolism of Fluorine in Rat
J. dent. Res. 33, 789-800 (1954)
63. WEIDMANN, S.M. und J.A. WEATHERELL:
The Uptake and Distribution of Fluorine in Bones
J. Path. Bact. 78, 243-255 (1959)
64. WUTHIER, R.E. und P.H. PHILLIPS:
The effects of long time administration of small amounts of fluoride in food or water on caries susceptible rats
J. Nutr. 67, 581-587 (1959)
65. ZABEL, U.:
Die Entwicklung des Rattenzahnes bei normaler und kariogener Kost.
Med. dent. Diss. Mainz 1952
66. ZIEGELBECKER, R.:
Kritischer Beitrag zu den Grundlagen der Kariesprophylaxe durch Fluoride
Sonderdruck aus dem Internationalen Journal Vitalstoffe-Zivilisationskrankheiten Nr. 6 (1969)

Herrn Professor Dr. Dr. M. Herrmann danke ich ganz herzlich für die Überlassung des interessanten Themas sowie für die mir jederzeit gewährte Unterstützung.

Herrn Professor Dr. Dr. W. Ketterl möchte ich für die mir gebotene Arbeitsmöglichkeit im Karies-Forschungsinstitut der Universität Mainz danken.

Frau B. Birnbaum möchte ich herzlich danken für die Anfertigung der Schnitte und Fotos sowie für das Anlernen zur Herstellung von mikroskopischen Präparaten.

Herrn Diplom-Mathematiker J. Mau vom Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz danke ich für die Beratung bei der statistischen Auswertung.

Lebenslauf

Am 15. April 1946 wurde ich als ältester Sohn des Maschinenbaumeisters Werner Heinker und seiner Frau Anna Heinker, geb. Kuhl, in Bonn geboren.

Nach vier Volksschuljahren an der katholischen Volksschule in Köln-Ehrenfeld besuchte ich ab 1956 das neusprachliche Schiller-Gymnasium in Köln-Sülz. 1965, nach neun Schuljahren, legte ich dort die Reifeprüfung ab.

Von April 1965 bis zum März 1968 diente ich als Offizier auf Zeit bei der Bundeswehr.

Danach studierte ich zwei Semester Naturwissenschaft in Köln und begann im Sommersemester 1969 in Mainz das Studium der Zahnheilkunde. Dort legte ich am 10. 10. 69 die Naturwissenschaftliche Vorprüfung und am 30. 3. 71 die Zahnärztliche Vorprüfung ab.

Nach dem Sommersemester 1973 beginne ich mit der Zahnärztlichen Prüfung.

Druck: R. J. Hundt, 5 Köln 41, Zülpicher Str. 220

